

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
MESTRADO ACADÊMICO EM FISIOLOGIA

Iasmin Borges Fraga

**EFEITO DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO SOBRE  
DESFECHOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E MODULAÇÃO DE MARCADORES  
EPIGENÉTICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS**

Porto Alegre

2020

IASMIN BORGES FRAGA

**EFEITO DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO SOBRE  
DESFECHOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E MODULAÇÃO DE MARCADORES  
EPIGENÉTICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Fisiologia.

Orientador (a): Dra. Viviane Rostirola Elsner

Porto Alegre

2020

Iasmin Borges Fraga

**EFEITO DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO SOBRE  
DESFECHOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E MODULAÇÃO DE MARCADORES  
EPIGENÉTICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Fisiologia.

Aprovado em: 28 de dezembro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Ana Carolina B. De Marchi – UPF

Nome do professor – instituição

Profa. Dra. Pamela Billig Mello Carpes – UFRGS/UNIPAMPA

Nome do professor – instituição

Profa. Dra. Viviane Rostirola Elsner – UFRGS/IPA

Nome do professor – instituição (orientador)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta pesquisa a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para sua realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Minha teoria é que não conquistamos nada sozinhos. Tive muitos leitores cobaias, ajuda e incentivo neste período. Aos amigos, familiares, professores e orientadora, muito obrigada. A ajuda incansável de vocês tornou isto possível e real.

*“A utopia está lá no horizonte. Me aproximo dois passos, ela se afasta dois passos. Caminho dez passos e o horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe, jamais alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para isso: para que eu não deixe de caminhar”.*

*Eduardo Galeano citando Fernando Birri*

## RESUMO

**Introdução:** A população idosa aumentou exponencialmente nas últimas décadas. Evidências atuais na literatura têm sugerido que modificações epigenéticas estão associadas com envelhecimento e surgimento de doenças. Assim, é necessário a criação de estratégias preventivas e terapêuticas para esta população. Neste contexto, a prática de exercício físico regular tem sido abordada como uma opção não farmacológica eficaz para aprimorar desfechos clínico-funcionais, cognição e qualidade de vida de idosos. Existem pesquisas demonstrando os benefícios da atividade física em idosos institucionalizados, porém os mecanismos moleculares envolvidos não estão elucidados. **Objetivos:** Avaliar o efeito de um protocolo de treinamento físico sobre desfechos clínico-funcionais e marcadores epigenéticos em sangue periférico de idosos institucionalizados. **Metodologia:** Estudo clínico longitudinal intervencionista quase-experimental, composto por 8 idosos com média de idade de  $73,38 \pm 11,28$  anos, sendo 87,5% mulheres e 12,5% homens. Estes foram submetidos a um protocolo de exercício combinado (aeróbico e resistência) durante 8 semanas, 2 vezes semanais, 1 hora/sessão. Os voluntários foram avaliados nos momentos pré e pós-intervenção, e as variáveis coletadas incluíram: cognição (Mini Exame do Estado Mental); qualidade de vida (Whoqol-Bref); sarcopenia (pelos critérios de força de membros superiores (dinamometria), velocidade da marcha (*Time Up and Go Test*) e trofismo muscular (circunferência da panturrilha); risco de quedas (Escala de Equilíbrio de Berg); equilíbrio (*Time Up and Go Test*); funcionalidade (índice de Katz); capacidade funcional (Teste de Caminhada de 6 Minutos); dados antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal); e marcadores epigenéticos (acetilação global das histonas H3 e H4 e níveis de BDNF), para quais foi realizada coleta sanguínea (15 ml). A dosagem dos marcadores epigenéticos foi realizada através de kit comercial conforme instruções do fabricante. **Resultados:** Observou-se melhora estatisticamente significativa no equilíbrio, capacidade funcional, risco de quedas, qualidade de vida e cognição após intervenção ( $p < 0,05$ ). Além disso, houve tendência no aumento dos níveis de acetilação global da histona H3 ( $p = 0,066$ ), porém os valores de BDNF permaneceram inalterados em resposta a intervenção. **Conclusão:** Este estudo é pioneiro na avaliação dos mecanismos epigenéticos envolvidos na prática de

exercício por idosos institucionalizados e demonstrou que um protocolo de treinamento físico combinado de 8 semanas (2 vezes semanais, 60 minutos por sessão) foi capaz de aprimorar desfechos clínico-funcionais, especificamente melhorar cognição, funcionalidade, qualidade de vida e reduzir risco de quedas, o que parece estar relacionado em nível molecular, pelo menos em parte, com aumento no status de acetilação da histona H3, sem envolvimento da modulação dos níveis de BDNF.

**Palavras-chave:** Envelhecimento. Risco de queda. Cognição. Qualidade de vida. Equilíbrio. Exercício físico. Epigenética.

## ABSTRACT

**Introduction:** The elderly population has increased exponentially in recent decades. Current evidence in the literature has suggested that epigenetic changes are associated with aging and disease onset. Thus, it is necessary to create preventives and therapies for this population. In this context, the practice of regular physical exercise has been approached as an effective non-pharmacological option to improve clinical-decisive outcomes, cognition and quality of life in the elderly. There are researches showing the benefits of physical activity in institutionalized elderly, but the molecular mechanisms involved are not elucidated. **Objectives:** To evaluate the effect of a physical training protocol on clinical-functional outcomes and epigenetic markers in peripheral blood of institutionalized elderly. **Methodology:** Quasi-experimental interventional longitudinal clinical study, comprising 8 elderly people with a mean age of  $73.38 \pm 11.28$  years, 87.5% women and 12.5% men. These were submitted to a combined exercise protocol (aerobic and resistance) for 8 weeks, 2 times a week, 1 hour / session. The volunteers were assessed before and after the intervention, and the variables collected included: cognition (Mini Mental State Examination); quality of life (Whoqol-Bref); sarcopenia (by the criteria of upper limb strength (dynamometry), gait speed (Time Up and Go Test) and muscle trophism (calf circumference); risk of falls (Berg Balance Scale); balance (Time Up and Go Test ); functionality (Katz index); functional capacity (6-minute walk test); anthropometric data (weight, height and body mass index); and epigenetic markers (global acetylation of histones H3 and H4 and BDNF levels), for which blood collection was performed (15 ml). The dosage of epigenetic markers was performed using a commercial kit according to the manufacturer's instructions. **Results:** There was a statistically significant improvement in balance, functional capacity, risk of falls, quality of life and cognition after intervention ( $p < 0.05$ ). In addition, there was a tendency to increase the global acetylation levels of histone H3 ( $p = 0.066$ ), but the BDNF values remained unchanged in response to the intervention. **Conclusion:** This study is a pioneer in the evaluation of epigenetic mechanisms performing the exercise by institutionalized and adequate elderly people that an 8-week combined physical training protocol (twice a week, 60 minutes per session) was able to improve

clinical-conditioning outcomes, specifically improving cognition , functionality, quality of life and reducing risk of falls, which seems to be related at the molecular level, at least in part, with an increase in the acetylation status of histone H3, without involving the modulation of BDNF levels.

**Keywords:** Aging. Risk of falling. Cognition. Quality of life. Balance. Physical exercise. Epigenetics.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Desenho esquemático da cromatina, formado pelo octâmeroprotéico (4 pares de histonas) envolto pela molécula de DNA.....33
- Figura 2 – Desenho esquemático de possíveis alterações epigenéticas em histonas: metilação, acetilação, ubiquitinação e fosforilação.....34
- Figura 3 – Desenho esquemático da modulação dos níveis de acetilação de histonas através do sistema HAT-HDAC.....35
- Figura 4 – Desenho esquemático da metilação de DNA que ocorre pelas enzimas DNMTs, preferencialmente nas ilhas CpG.....36

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AOPP</b>	Produtos avançados de oxidação de proteínas
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BDNF</b>	Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
<b>CAT</b>	Capacidade antioxidante total
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>DNMT</b>	DNA metiltransferase
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>EGF</b>	Fator de crescimento epidérmico
<b>EWGSOP</b>	<i>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FES</b>	Estimulação elétrica funcional
<b>FGF1</b>	Fator de crescimento ácido de fibroblastos
<b>GHRH</b>	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
<b>GHS</b>	Glutathiona
<b>H2A</b>	Histona H2A
<b>H2B</b>	Histona H2B
<b>H3</b>	Histona H3
<b>H4</b>	Histona H4
<b>HAT</b>	Histona Acetiltransferase
<b>HDAC</b>	Histona Desacetilase

<b>HDM</b>	Histona desmetilase
<b>HMT</b>	Histona metiltransferase
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IL-10</b>	Interleucina-10
<b>IL-17a</b>	Interleucina-17a
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina-1 beta
<b>IL-4</b>	Interleucina-4
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IL-8</b>	Interleucina-8
<b>ILPs</b>	Instituições de longa permanência
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	Interferon-gama
<b>NF-K<math>\beta</math></b>	Fator nuclear kappa B
<b>NK</b>	Natural Killers
<b>NOX</b>	Metabólitos do óxido nítrico
<b>PBMC</b>	Células mononucleares do sangue periférico
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>SOD</b>	Superóxido dismutase
<b>SPSS®</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences®</i>
<b>TBARS</b>	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformador beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral alfa

**WHO**

*World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1 Envelhecimento	18
1.2 Instituições de longa permanência (ILPs)	24
1.3 Envelhecimento, ILPs e exercício físico	26
1.4 Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)	31
1.5 Epigenética	33
1.6 Exercício físico e epigenética – <i>Estudos clínicos</i>	39
<b>2 HIPÓTESES</b>	<b>48</b>
<b>3 OBJETIVOS DA PESQUISA</b>	<b>48</b>
3.1 Objetivo primário	48
3.2 Objetivos secundários	48
<b>4 JUSTIFICATIVA</b>	<b>50</b>
<b>5 ARTIGO ORIGINAL</b>	<b>51</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>88</b>
<b>7 PERSPECTIVAS</b>	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO A – COAUTORIA DE ARTIGO</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO B – COAUTORIA DE ARTIGO</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO C – PARECER APROVAÇÃO CEP</b>	<b>115</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A expectativa de vida aumentou exponencialmente comparada ao século passado, praticamente dobrando em países desenvolvidos (GURAU et al, 2018). Em 2012, a população brasileira com idade acima de 60 anos era de 24,5 milhões, sendo que em 2017 já havia 4,8 milhões a mais de pessoas nesta faixa etária, ultrapassando 30 milhões de idosos, o que representou um aumento de 18% em apenas 5 anos (IBGE, 2018). No Rio Grande do Sul, atualmente a expectativa de vida ao nascer é de 78,79 anos, mas dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam que em 2060 esse número possa chegar a 83,91 anos (IBGE, 2020).

O processo de envelhecimento inclui uma variabilidade de alterações biológicas, celulares e moleculares, e consiste num declínio gradual das funções fisiológicas. Se manifesta principalmente como comprometimento das capacidades funcional e cognitiva, preditivas para aumento do risco de morbidade e mortalidade. O aumento da idade é considerado também um fator de risco para surgimento de doenças crônicas, metabólicas e inflamatórias, neoplasias, vulnerabilidade e fragilidade, fraqueza muscular e baixo desempenho motor (ZHANG et al, 2017). Este quadro propicia um estado de sarcopenia e conseqüentemente a ocorrência de quedas, que resultam em fraturas, comprometimento da marcha e alterações de equilíbrio, o que contribui para a incapacidade e institucionalização desses idosos (JANSSEN, 2002; LEE et al, 2006; TANIMOTO, 2012; NAJAFI et al, 2017; JONES et al, 2008).

Quanto às alterações celulares e moleculares, encontra-se o desequilíbrio de marcadores epigenéticos, que tem sido associado, a partir de estudos experimentais, com o processo de envelhecimento fisiológico e com o surgimento de doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas e câncer (ELSNER et al, 2013; SANT'ANNA et al, 2013; LOVATEL et al, 2013; PAL & TYLER, 2016; BERSON et al, 2018).

A epigenética estuda de que forma fatores ambientais, como dieta, prática de exercício físico, uso de drogas entre outros, podem alterar a expressão de genes específicos sem modificar a sequência primária da molécula de DNA, ou seja,

através de mudanças no estado dinâmico da cromatina. Alterações nas histonas, como a acetilação e metilação, bem como a metilação do DNA, são importantes marcadores epigenéticos capazes de modificar a atividade transcricional e, conseqüentemente, modular a expressão gênica (JIRTLE et al, 2007; KOUZARIDES, 2007; PROBST et al, 2009; FEIL & FRAGA, 2012; GUO et al, 2016; RAO et al, 2016; PAL & TYLER, 2016; BERSON et al, 2018; GILANI et al, 2018).

Lovatel e colaboradores (2013) demonstraram, através de um estudo experimental, que ratos envelhecidos apresentavam redução nos níveis de acetilação da histona H4 em hipocampo, o que estava associado ao declínio da memória aversiva. Além disso, também mostravam maiores níveis do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), de interleucina 1 beta(IL-1 $\beta$ ) e do Fator Nuclear Kappa b (NF-K $\beta$ ) citocinas pró-inflamatórias, bem como menores níveis de interleucina 4 (IL-4), uma citocina anti-inflamatória, demonstrando que o processo de envelhecimento fisiológico e o surgimento de doenças neurodegenerativas podem estar relacionados com respostas inflamatórias e alterações epigenéticas, influenciando em processos como a formação de memória.

Outro estudo experimental realizado por Sant'Anna et al (2013), encontrou maiores níveis de atividade da enzima HDAC no hipocampo e córtex frontal de ratos envelhecidos. Esta enzima está relacionada com redução nos níveis de acetilação de histonas e repressão gênica, o que pode estar envolvido com a expressão reduzida de genes relacionados com função cognitiva, memória e plasticidade neuronal.

Dentre os genes modulados pela maquinaria epigenética, destaca-se o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF). Esta neurotrofina associa-se com plasticidade sináptica, neurogênese e sobrevivência neuronal (LESSMANN et al, 2003; CHEN et al, 2006). Por isso, estratégias capazes de modular estes marcadores são relevantes para a população idosa.

Atualmente, sabe-se que ao longo do tempo fatores ambientais, psicológicos e socioeconômicos podem ter impacto positivo ou negativo na saúde (ZHANG et al, 2017). Paralelo aos avanços médicos e aumento da longevidade, surge à necessidade de manter qualidade de vida frente ao comprometimento das capacidades motoras e cognitivas observadas em idosos, com objetivo de promover

um envelhecimento saudável e ativo (COSCO et al, 2017; VANLEERBERGHE et al, 2017). Assim, ressalta-se a importância de inserir idosos na comunidade e investir em estratégias de prevenção, beneficiando sistemas de saúde e seus usuários (VANLEERBERGHE et al, 2017).

Neste sentido, estudos vêm demonstrando que diferentes protocolos de atividade física são capazes de aprimorar desfechos clínico-funcionais associados com funções cognitivas e motoras, aumentar massa muscular e contribuir para a prevenção e controle de fatores como demência, ansiedade e depressão associados com a idade (NUZUM et al, 2020; RODRIGUES et al, 2020; MARMELEIRA et al, 2018; ANDREWS et al, 2017). Esses fatores contribuem para melhora da aptidão física, trofismo muscular e manutenção da independência funcional, impactando positivamente na qualidade de vida (NUZUM et al, 2020; MOREIRA et al, 2018; FERREIRA et al, 2018).

Devido à tendência ao sedentarismo e ao isolamento observada em idosos institucionalizados, intervenções também têm sido propostas para esses indivíduos. Moreira e colaboradores (2018), por exemplo, avaliaram o efeito de um protocolo de exercícios multimodais com objetivo de verificar cognição e funcionalidade. A intervenção durou 4 meses, com 3 sessões semanais de 50 minutos, onde os idosos realizavam exercícios de força, coordenação, equilíbrio, flexibilidade e estimulação multissensorial. Ao final, todas variáveis no grupo intervenção melhoraram de forma significativa se comparado ao grupo controle, que foi orientado a manter sua rotina diária normal.

Outro estudo conduzido por Marmeleira et al (2018), avaliou os efeitos de um protocolo de atividade física multimodal sobre diferentes desfechos funcionais (força muscular, resistência aeróbica, equilíbrio dinâmico, velocidade de processamento de informações, habilidades visuoespaciais e atenção seletiva e sustentada) em idosos institucionalizados, em Portugal. O programa era realizado em grupo e teve duração de 8 semanas, com frequência semanal de 2 vezes de 60 minutos/sessão, e incluía exercícios que promoviam estimulação motora e cognitiva simultaneamente. Ao final da intervenção, todas as variáveis analisadas, cognitivas e motoras, melhoraram significativamente, sugerindo que um protocolo de atividade física como este é benéfico para esta população.

## 1.1 Envelhecimento

O avanço da medicina e em condições de saúde proporcionaram um aumento expressivo da expectativa de vida, que nos países desenvolvidos praticamente dobrou em comparação ao século passado (GURAU et al, 2018). Segundo a *World Health Organization* (WHO), a população idosa irá aumentar de 841 milhões atualmente, para 2 bilhões até 2050, tornando o tratamento de doenças crônicas e qualidade de vida um desafio para a saúde pública no mundo (WHO, 2015).

No Brasil, indivíduos desta faixa etária já representam aproximadamente 20 milhões de habitantes, o que corresponde aproximadamente há 11% da população total (IBGE, 2010), sendo que a expectativa de vida ao nascer passou de 45,5 anos em 1940, para 76,3 anos em 2018 (IBGE, 2019). Atualmente, a expectativa de vida ao nascer no Rio Grande do Sul é de 78,79 anos, mas o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estima que em 2060 possa chegar a 83,91 anos (IBGE, 2020).

O envelhecimento é uma condição progressiva multifatorial gradual e dinâmica, advindo de eventos celulares e moleculares onde temos declínio das funções fisiológicas e psicológicas. Este processo biológico humano torna o indivíduo mais suscetível a desafios e doenças ambientais, fragilidade e incapacidade, afetando a organização estrutural e funcional do organismo, e envolve prejuízo nos sistemas respiratório, cardíaco, motor, nervoso e musculoesquelético, se associando ao surgimento de alterações patológicas, como doenças neurodegenerativas, metabólicas, cardiovasculares e câncer (MANINI & CLARK, 2012; GILANI et al, 2018; FERIOLI et al, 2019; BUCH et al, 2019; CIANFLONE et al, 2019).

A degeneração fisiológica de massa muscular, por exemplo, envolve aspectos multifatoriais. A atividade neural diminui progressivamente, resultando em diminuição da capacidade de gerar força intrínseca e, conseqüentemente, da massa muscular. Além disso, ocorre redução da síntese proteica e reconstrução muscular, bem como acúmulo de gordura, ou seja, infiltração de adipócitos nas fibras musculares, acelerando o processo de degeneração, representando uma vulnerabilidade fisiológica relacionada à idade. Ainda, fatores metabólicos como

diminuição da atividade glicolítica, da produção e secreção hormonal, aumento da quantidade de tecido não contrátil (como tecido conjuntivo e tecido adiposo) aliado ao decréscimo do número de fibras musculares e unidades motoras, e sedentarismo, comprometem ainda mais a função muscular e, em consequência, a qualidade de vida do idoso (MANINI & CLARK, 2012).

Em relação ao sistema cardiovascular, apesar dos avanços em diagnóstico e tratamento, tem sido demonstrado que o envelhecimento pode causar, por exemplo, hipertrofia ventricular esquerda, fibrose, desnervação e remodelamento desadaptativo, normalmente levando à disfunção diastólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Estas patologias prejudicam a qualidade de vida e comprometem a capacidade de realizar tarefas diárias normais, sendo que suas causas possuem muitas vezes fatores de risco modificáveis e tratáveis, como hipertensão, dislipidemia, tabagismo, diabetes e obesidade (CIANFLONE et al, 2019; YOON et al, 2016).

Fatores como os citados acima levam a um declínio gradual da capacidade funcional, iniciado após a terceira década de vida, a qual pode ser definida como a capacidade de cuidar de si próprio e viver de forma independente em suas atividades básicas e instrumentais. Especificamente, nas atividades básicas, a capacidade funcional consiste na aptidão para realizar tarefas como comer, tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, andar, realizar transferências e controlar esfíncteres. As atividades instrumentais consistem em preparar os alimentos, lavar roupas, cuidar da casa, fazer compras, administrar suas finanças, ir ao médico, e compromissos sociais e religiosos, ou seja, como o idoso administra seu ambiente e rotina (GAVASSO & BELTRAME, 2017; KAGAWA & CORRENTE, 2015). Uma ferramenta importante na manutenção da capacidade funcional são estratégias de prevenção de danos à saúde relacionados a doenças crônicas e que podem levar a redução da capacidade funcional (GAVASSO & BELTRAME, 2017).

Com o avanço da idade o desempenho motor diminui, principalmente acima dos 80 anos. A potência muscular reduzida nos membros inferiores aumenta o risco de declínio funcional e incapacidade (HUNTER et al, 2016). A perda funcional e anatômica do sistema muscular durante o processo de senescência é conhecida como sarcopenia. A prevalência desta condição varia conforme sexo, idade e modo

de vida, principalmente. Ela está presente entre 5% e 13% dos indivíduos com idade entre 60–70 anos, subindo para entre 11% e 50% em idosos acima dos 80 anos (LANDI et al, 2012). Os critérios para diagnóstico de sarcopenia, de acordo com *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), são: baixa massa muscular, redução da força e baixo desempenho físico (EWGSOP, 2010). O decréscimo no número de fibras musculares é a principal causa de sarcopenia, embora a atrofia da fibra também esteja relacionada. Neste contexto, sabe-se que com o passar da idade, diminuem em número e volume as fibras de contração rápida (tipo II), bem como as de contração lenta (tipo I), que também diminuem, porém em menor proporção. Isto poderia ser a chave para explicar, pelo menos em parte, a lentificação na realização dos movimentos que ocorre nos idosos (SILVA et al, 2006). A sarcopenia é reconhecida ainda por aumentar o risco de quedas e fraturas, o que prejudica a independência funcional e leva a comprometimento da mobilidade, aspectos que contribuem para a redução da qualidade de vida, necessidade de cuidados e morte. Cabe descrever que a sarcopenia é onerosa para os sistemas de saúde, em termos financeiros, pois ela aumenta o risco de hospitalizações para idosos e aumenta em até 5 vezes os custos com cuidados durante as internações, se comparados a idosos sem essa condição (CRUZ-JENTOFT et al, 2019).

A sarcopenia pode, ainda, ser primária ou secundária, sendo que na primária o principal fator causal é a idade, e não há evidências de nenhuma outra causa específica além desta. A sarcopenia secundária, entretanto, pode ser encontrada em outras faixas etárias, e está associada com fatores causais tais como doenças sistêmicas (especialmente as que envolvem processos inflamatórios), sedentarismo e ingestão proteica insuficiente. Também, vale ressaltar que outro fator agravante da sarcopenia é a obesidade, pois esta leva ao aumento da infiltração de adipócitos nas fibras musculares, diminuindo a função física e aumentando o risco de mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al, 2019).

Além disso, o EWGSOP (2010) subcategoriza a sarcopenia em aguda e crônica. Especificamente, a sarcopenia com duração inferior há 3 meses é considerada uma condição aguda, e normalmente está relacionada a alguma doença ou lesão, enquanto aquela que dura 6 meses ou mais é considerada uma

condição crônica, e provavelmente está associada também a condições crônicas e progressivas que aumentam o risco de mortalidade.

A força muscular, definida como a capacidade do músculo em gerar tensão, reduz aproximadamente 15% a cada 10 anos após os 50 anos de idade (LARSSON, 1983; CAMPOS, 2011), sendo que um dos fatores determinantes para surgimento da sarcopenia é a redução da força muscular. Alterações musculoesqueléticas relacionadas à idade, doenças crônicas, medicamentos, alterações do sistema nervoso, alterações hormonais, estado nutricional e atrofia muscular são possíveis causas dessa redução (CAMPOS, 2011).

A perda de massa muscular chega a aproximadamente 2% a cada ano após os 50 anos de idade (QUITTAN, 2016). Está associada à diminuição da força, e favorece quedas, leva a menor autonomia ao idoso e redução da densidade mineral óssea, resultando em osteopenia e osteoporose (ONS, 2013; BUCH et al, 2019). Quanto as quedas em específico, estas são uma das principais consequências do comprometimento do sistema motor, pois a fraqueza muscular danifica o mecanismo de correção postural na perda do equilíbrio, e a ausência de equilíbrio normal é responsável por 10% a 25% das quedas, sendo que esta taxa aumenta em idosos institucionalizados (WALLMANN et al, 2009; OLSON et al, 2011).

Ainda, as quedas são consideradas uma das principais causas que culminam em morte em idosos, sendo que a progressão da idade acompanhada de comprometimento cognitivo nesta população aumenta em 10 vezes o risco de quedas se comparado a adultos jovens e pessoas de meia-idade, estimando que 35% das pessoas acima de 75 anos caem (PARK et al, 2002). Sua ocorrência é preditiva, além do que já foi supracitado, de fraturas, restrição de movimento, dependência, incapacidade/redução no desempenho, alterações na marcha, complicações secundárias e redução da qualidade de vida que podem ser fatais e levam a custos com cuidados de saúde, o que destaca a necessidade de que sejam criados programas de prevenção para esta faixa etária da população (KARLSSON et al, 2013), destacando-se a prática de exercício físico, uma intervenção não invasiva e de baixo custo (KWAK et al, 2016).

Existem alguns testes que são amplamente utilizados para avaliar as funções motoras em idosos. A dinamometria, por exemplo, é capaz de fornecer uma leitura

da força isométrica, podendo ser realizada através do dinamômetro manual. Este teste é utilizado para avaliar força muscular de membros superiores e inferiores, sendo aplicado no membro dominante 3 vezes e considerando o resultado de maior valor (GRACIANO et al, 2014).

Para avaliar aspectos motores como capacidade funcional, o Teste de Caminhada de Seis Minutos fornece informações sobre capacidade aeróbica e é amplamente utilizado. Ele é um teste seguro, fácil de administrar, e é melhor tolerado por aqueles que o realizam e reflete melhor as atividades diárias, se comparado a outros testes de caminhada (ENRIGHT, 2003). Outro teste, o *Time Up and Go*, é capaz de avaliar controle postural e equilíbrio dinâmico. Seus valores, em segundos, fornecem informações acerca de parâmetros como dependência, risco de quedas e fragilidade (SOARES, 2011).

A Escala de Equilíbrio de Berg é específica para avaliar risco de quedas. Este questionário avalia habilidades como sentar, ficar em ortostase, alcançar, girar ao redor do próprio corpo, olhar por sobre ombros, ficar em apoio unipodal e transpor degraus, sabendo-se que quanto maior a pontuação obtida, melhor equilíbrio funcional e menor risco de quedas (DIAS et al, 2010).

Um instrumento interessante para avaliar a funcionalidade é o índice de Katz. Esta é uma escala simples e de fácil aplicabilidade, nos ajuda a compreender se o sujeito é independente ou dependente em suas atividades diárias, abordando itens de autocuidado, como alimentação, controle de esfíncteres, transferências, higiene pessoal e capacidade para se vestir e tomar banho, considerando o que o indivíduo consegue fazer sozinho e o que não consegue (LINO et al, 2008).

Ainda em relação às características físicas do envelhecimento, destacam-se as alterações em dados antropométricos. No processo de senescência algumas mudanças corporais são comuns, tais como o aumento do tecido adiposo e a diminuição da massa magra e óssea, sendo mais acentuadas no sexo feminino devido alterações hormonais pós-menopausa (PEREIRA & LIMA, 2015).

Além disso, ocorre ganho ponderal de peso devido redução do metabolismo. Isto associado ao sedentarismo pode levar aumento do índice de massa corporal (IMC), resultando em um estado de sobrepeso ou obesidade (PEREIRA & LIMA,

2015), o que se associa com aumento do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (BUFFA et al, 2011). Estas duas patologias, ainda afetam componentes vasculares que podem estar associados ao surgimento de doenças neurodegenerativas incluindo Alzheimer, de modo que a obesidade pode ter uma influência na função cognitiva (DAMASCENA et al, 2017). Além disso, a prevalência de alterações funcionais é mais elevada em idosos com obesidade se comparados aos que possuem peso adequado, e pode levar ao isolamento social e depressão (NEWSOM & SCHULZ 1996; MEZUK et al, 2012; BATSIS et al, 2016).

O comprometimento do sistema nervoso durante o processo de envelhecimento está amplamente descrito na literatura. No cérebro, o envelhecimento associa-se a mudanças estruturais, como redução de seu tamanho/peso, devido à perda de neurônios; e fisiológicas, como alterações da função sináptica (diminuição da quantidade e velocidade), no transporte de proteínas e atividade mitocondrial, que podem afetar neurônios que requerem alta demanda metabólica (BISHOP et al, 2010). As células microgliais, por exemplo, também se tornam hiper-responsivas a pequenos estímulos e podem sofrer danos e morte neuronal (CUNNINGHAM et al, 2005; STREIT, 2006; LUO et al, 2010). Essas alterações em conjunto contribuem para que aspectos da memória (responsável por captar/utilizar informações) e do processo cognitivo se deteriore com o avançar da idade, mesmo na ausência de patologias, sendo que o número de queixas de memória em idosos pode chegar a 54% (BARKER et al, 1995).

Já está elucidado na literatura que o comprometimento cognitivo associado com o processo de envelhecimento está relacionado, pelo menos em parte, a alterações no estado dinâmico da cromatina e com níveis reduzidos do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) em hipocampo e sangue periférico (BERSON et al, 2018; FIGUEIREDO et al, 2017). Além disso, um estudo experimental do nosso grupo de pesquisa demonstrou que o desequilíbrio de marcadores epigenéticos, especificamente a redução dos níveis de acetilação de histonas hipocâmpais, também está associado com o déficit cognitivo durante o processo de envelhecimento (LOVATEL et al, 2013). Outros estudos, como o de Berson e colaboradores (2018), também têm relatado a associação entre níveis

alterados de acetilação de histonas e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Com o aumento da idade cronológica surge um estado de dependência, em decorrência de fatores supracitados, como incapacidade funcional, comprometimento cognitivo, doenças crônicas, fragilidade e hospitalizações (LIMA-COSTA et al, 2003; SOUSA et al, 2014). Este processo é responsável por motivar, muitas vezes, que idosos incapazes de viver de forma independente sejam institucionalizados e passem a residir em instituições de longa permanência (ILPs) (DUCA et al, 2012; SOUSA et al, 2014). Além disso, fatores como baixo nível educacional, sedentarismo, superutilização de medicamentos e comprometimento das capacidades funcionais e cognitivas são preditores que favorecem as altas taxas de institucionalização (DE MEDEIROS et al, 2020).

Estes locais, entretanto, nem sempre apresentam a estrutura necessária para favorecer um envelhecimento saudável e ativo (DUCA et al, 2012). Isto propicia estes idosos ao sedentarismo e os deixa mais suscetíveis a patologias associadas à idade, como por exemplo, a sarcopenia, onde um estudo de revisão de Freitas e colaboradores (2015) verificou, inclusive, que há maior prevalência desta doença em idosos institucionalizados.

## **1.2 Instituições de longa permanência (ILPs)**

Sabe-se que a prevalência de institucionalização cresce conforme o aumento da idade cronológica, sendo que o número de locais que fornecem essa assistência tem crescido expressivamente nos últimos anos (RICA et al, 2020; DUCA et al, 2012). Estima-se que o número de idosos que irão necessitar de cuidados não familiares aumentará entre 100% e 500% na próxima década, sendo que o risco de institucionalização é 9,5 vezes maior em idosos acima de 80 anos (LINI et al, 2016).

Pesquisas informam que as instituições de longa permanência na região Sul do Brasil costumam ser pequenas e abrigar aproximadamente 30 residentes. A infraestrutura destes locais, entretanto, normalmente é inadequada, com espaços pouco seguros, não adaptados às necessidades físicas dos idosos, e limitantes para um estilo de vida ativo (DUCA et al, 2012).

Vale ressaltar, ainda, que os idosos recebem nessas instituições os cuidados básicos como alimentação, cuidados pessoais e assistência médica. Porém, ao passar a residir em um local como este sua vida social e familiar modificam, o que pode resultar num estado de isolamento, levando a problemas psicológicos como confusão, depressão, perda do contato com a realidade, despersonalização, sentimento de afastamento social (RICA et al, 2020 apud YAMAMOTO et al, 2002). Além disso, o processo de institucionalização pode resultar em agravamento de declínios funcionais e dependência física, pois os modelos tradicionais destes locais não fornecem a estimulação adequada, fatores que afetam negativamente a saúde e qualidade de vida deste idoso (PEREIRA et al, 2018; MOREIRA et al, 2018; FERREIRA et al, 2018).

A incapacidade funcional, que tem seu risco dobrado a cada década de vida, além do declínio mental, maior carga de doenças crônicas, fragilidade e hospitalizações, são fatores que motivam o processo de institucionalização (LINI et al, 2016; DUCA et al, 2012). Um dos principais responsáveis pelo declínio funcional nesta faixa etária é a inatividade física (STUCK et al, 1999). Por outro lado, vários estudos têm demonstrado os efeitos benéficos de diferentes práticas de exercício físico sobre desfechos clínico funcionais em idosos institucionalizados (CANCELA et al, 2016; MOREIRA et al, 2018; CARDALDA et al, 2019; SAMPAIO et al, 2020). Estudos comprovam que a prática de atividade física é uma estratégia capaz de retardar os declínios funcionais, além de diminuir o aparecimento de doenças crônicas, promovendo benefícios econômicos e sociais, sendo fundamental que estas práticas sejam adotadas nestas instituições (CHODZKO-ZAJKO et al, 2009).

Além disso, o exercício físico tem sido associado à prevenção e manutenção das funções motoras e cognitivas, reduzindo os efeitos negativos do processo de envelhecimento fisiológico. Em relação à função cognitiva especificamente, esta prática pode incluir respostas positivas como plasticidade cerebral, ou seja, adaptação estrutural e funcional do cérebro de idosos (MOREIRA et al, 2018). Ainda, a prática de atividade física mostrou ter um impacto positivo e eficaz na saúde, funcionamento físico e cognitivo de idosos frágeis (PEREIRA et al, 2018).

Modalidades de exercício que abordam aspectos motores e cognitivos, bem como exercícios resistidos e aeróbicos em uma mesma sessão, caracterizando

protocolos multimodais de treinamento, tem demonstrado apresentar benefícios para a saúde de idosos institucionalizados (PEREIRA et al, 2018). A *American College of Sports Medicine* enfatiza ainda através de suas diretrizes básicas de exercício físico para idosos saudáveis, que um programa de treinamento para esta faixa etária deve abranger exercícios de resistência aeróbica, força e flexibilidade, por exemplo (MAZZEO et al, 1998). Contudo, estudos que investiguem o impacto de protocolos multimodais em idosos moradores de instituições de longa permanência ainda são escassos (PEREIRA et al, 2018).

### **1.3 Envelhecimento, ILPs e exercício físico**

As ILPs promovem os cuidados básicos do idoso, porém muitas vezes o mesmo se torna sedentário e isolado e assim irá apresentar prejuízo da sua qualidade de vida. Por outro lado, tem sido amplamente descrito que a implementação de protocolos de atividade física tem sido utilizada como uma estratégia capaz de manter função e prevenir os declínios advindos do processo de envelhecimento em ILPs (MOREIRA et al, 2018).

A nível conceitual, apesar de exercício e atividade física levarem ao gasto energético devido realização de um movimento corporal que envolve contração dos músculos esqueléticos, um não é sinônimo do outro. Exercício físico pode ser considerado uma subcategoria de atividade física, pois este é considerado como um esforço físico planejado, estruturado e repetitivo, com graus de demanda energética variados e que tem por objetivo melhorar função orgânica devido aprimoramento da aptidão física (OLIVEIRA et al, 2019).

O nível de atividade física pode ser classificado em leve, moderado e vigoroso. Uma das formas de avaliar isto é através de uma escala subjetiva de esforço que vai de 0-10, onde 5-6 equivale a atividade física moderada e 7-8 vigorosa (LIMA & LUIZ, 2015). Quanto a forma de realizar o exercício (individual ou grupal), a atividade física em grupo já se mostrou benéfica na redução do isolamento social, muito presente nas ILPs (MOLINARI, 2003).

Um estudo realizado por Moreira e colaboradores (2018) avaliou os efeitos de um programa de exercícios multimodais sobre a cognição e funcionalidade de idosos

hígidas e sedentárias residentes de uma ILPs em Curitiba, PR-Brasil. Estes exercícios são baseados em atividades que estimulam os sistemas vestibular, visual, somatosensorial e musculoesquelético, o que contribui para aprimorar o equilíbrio e mobilidade, reduzindo risco de quedas. As 45 idosas que se incluíram no estudo foram divididas em grupo programa de exercícios multimodal e grupo controle. Os seguintes instrumentos avaliativos foram utilizados: MoCA (cognição), escala de equilíbrio de BERG (equilíbrio), teste *Time Up and Go* (mobilidade funcional, que é avaliada pela velocidade da marcha, agilidade e equilíbrio dinâmico) e *nine-item physical performance test* (atividades básicas e instrumentais de vida diária). O protocolo foi realizado em grupo, teve duração de 16 semanas, 2 vezes semanais, com 50 minutos por sessão, com progressão nos exercícios a cada 4 semanas. As sessões eram divididas em aquecimento, treino de força, coordenação e equilíbrio, estimulação multissensorial, flexibilidade e relaxamento. Todas as variáveis avaliadas melhoraram significativamente após intervenção no grupo exercício quando comparado aos níveis basais e ao grupo controle, que foi orientado a manter sua rotina normal (MOREIRA et al, 2018).

Cancela et al (2016) avaliaram em um estudo randomizado controlado os efeitos de um programa de exercício físico sobre comprometimento cognitivo, memória, depressão, independência funcional e distúrbios neuropsiquiátricos de idosos com diagnóstico de demência residentes de ILPs. Eles foram divididos em grupos exercício e controle, sendo que o grupo exercício foi submetido a um protocolo de atividade aeróbica (pedalar por 15 minutos) durante 15 meses, enquanto o controle foi orientado a manter rotina sedentária. Os desfechos foram coletados pré e pós intervenção e incluíram os seguintes instrumentos avaliativos: mini mental, teste *Time Up and Go*, inventário neuropsiquiátrico (usado para avaliar a severidade do distúrbio e capacidade dos voluntários de serem independentes), índice de Katz (independência funcional), escala de Cornell (depressão e demência), avaliação da memória de objeto completo (memória imediata) e dados pessoais (idade, sexo, nível educacional, patologias, comorbidades e condições médicas). Os resultados demonstraram que o declínio da função cognitiva foi maior no grupo controle, enquanto houve aprimoramento dessa variável no grupo exercício após a intervenção. Além disso, os sintomas neuropsiquiátricos, memória e mobilidade

melhoraram no grupo exercício, demonstrando os benefícios de um programa de exercícios como este nesta população.

Outro estudo recente avaliou a associação entre exercício físico e cognição (mini mental), capacidade funcional (sênior *fitness test* (inclui sentar e levantar, sentar e alcançar, força de membros superiores, teste do degrau e teste de sentar e caminhar, por exemplo) e índice de Katz) e qualidade de vida (escala de qualidade de vida na Doença de Alzheimer), bem como dados de composição corporal (peso, altura e índice de massa corporal) de idosos institucionalizados e com diagnóstico de demência. Foram avaliados 102 idosos com média de idade de  $78,0 \pm 8,4$  anos, com predomínio do sexo feminino e portadores de doença de Alzheimer. Os autores demonstraram que força, flexibilidade, agilidade, equilíbrio dinâmico e resistência aeróbica são relevantes para função cognitiva, capacidade funcional e qualidade de vida. As análises, quando ajustadas para índice de massa corporal, demonstraram que resistência aeróbica tinha associação positiva com índice de Katz e qualidade de vida, enquanto agilidade e equilíbrio dinâmico se associaram negativamente com qualidade de vida (SAMPAIO et al, 2020).

Cardalda e colegas (2019), avaliaram os efeitos de dois programas de exercício físico (treinamento de força e treinamento calestênico) sobre a performance cognitiva, funcionalidade, estabilidade e saúde geral de idosos frágeis institucionalizados. Os protocolos tiveram duração de 12 semanas, 2 vezes semanais, 60 minutos cada sessão, e os participantes foram randomizados em três grupos: treinamento de força (que realizou exercícios com faixas elásticas), treinamento calestênico (que realizou exercícios multicalestênicos, caracterizados por trabalho de mobilidade e coordenação, focado especialmente nos membros inferiores) e controle (que não realizou nenhuma intervenção). Ao final da intervenção, o grupo treinamento de força melhorou a cognição e independência funcional. Além disso, os componentes físico e mental na avaliação do estado geral de saúde pela SF-32 mostraram melhora significativa no grupo resistência. O grupo exercícios calestênicos mostrou uma tendência a melhorar estabilização dos parâmetros avaliados ao final do protocolo, como equilíbrio estático, capacidade funcional, estado geral de saúde e performance cognitiva, enquanto o grupo controle mostrou tendência de deterioração destes parâmetros. Os resultados sugerem que independente do tipo de exercício físico, sua prática traz benefícios em aspectos

como cognição, funcionalidade e saúde geral de idosos frágeis institucionalizados (CARDALDA et al, 2019).

Outro estudo realizado com idosos institucionalizados brasileiros hígidos, moradores de Brasília-Distrito Federal, avaliou o efeito de uma intervenção de exercício concorrente durante 12 semanas, 3 vezes na semana, com sessões de 40 minutos sobre dados antropométricos, força de preensão manual, força muscular de membros inferiores, equilíbrio dinâmico, cognição, depressão, nível de funcionalidade e identificação de fragilidade (não frágeis, pré-frágeis e frágeis), além de dados bioquímicos e inflamatórios, como colesterol, glicose e vitamina D3. A intervenção incluiu atividades de mobilidade, flexibilidade, força e resistência aeróbica. Observou-se que o grupo exercício demonstrou melhora significativa em todos os critérios avaliados, quando comparado ao grupo controle que não foi submetido a nenhuma intervenção, exceto quanto aos dados antropométricos. Em relação aos biomarcadores, observou-se melhora significativa nos valores de glicose, insulina, colesterol total, triglicerídeos, vitamina D3 e proteína C reativa (PCR) no grupo exercício quando comparados os momentos basais e pós-intervenção (FERREIRA et al, 2018).

Em outro estudo recente, Pereira e colaboradores (2019) avaliaram a cognição de idosos institucionalizados após serem submetidos a um protocolo de exercício físico aeróbico e treinamento de força realizado 2 vezes na semana, 1 hora sessão, durante três meses. O grupo intervenção demonstrou melhora significativa no desempenho cognitivo global avaliado pelo *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) após intervenção, principalmente quanto a memória espacial de trabalho e aprendizado. Estes dados corroboram outros estudos já citados demonstrando que o exercício físico é uma ferramenta não farmacológica eficaz para modular positivamente o declínio da função cognitiva relacionado à idade (PEREIRA et al, 2019).

Sahin et al (2018) avaliaram os efeitos de um protocolo de exercício físico de resistência em diferentes intensidades sobre idosos frágeis institucionalizados, os quais foram divididos em grupo exercício de alta intensidade, baixa intensidade ou controle. A intervenção teve duração de 8 semanas, 3 vezes semanais, 40 minutos cada sessão. Foram coletados desfechos como força muscular de membros

superiores e inferiores, velocidade da marcha, equilíbrio estático e dinâmico, nível de independência, atividades instrumentais de vida diária, qualidade de vida, depressão e fadiga. Comparado aos valores basais, os dois grupos exercício melhoraram significativamente nível de independência, atividades de vida diária, velocidade da marcha e equilíbrio estático e dinâmico. Contudo, o grupo de exercícios de alta intensidade demonstrou resultados significativamente melhores na bateria curta de performance física, que valia velocidade da marcha e equilíbrio, comparado ao grupo baixa intensidade. Contudo, no grupo controle houve piora significativa comparado aos níveis basais.

Outro estudo os efeitos de um programa de exercícios multimodais (estimulação motora e cognitiva) durante 10 semanas, 2 vezes semanais, 40 minutos por sessão sobre as funções físicas e cognitivas em idosos residentes de uma ILP, que foram divididos no grupo exercício, e no grupo controle. Os dados coletados incluíam função executiva (habilidade de planejar avaliada através do teste *Tower of London*) e atenção (avaliada através do teste d2); função física, como resistência aeróbica, perda de força muscular, agilidade, equilíbrio, marcha e mobilidade (avaliada através do teste de caminhada de 6 minutos, sentar e levantar e sentar e andar); bem como composição corporal (peso, altura e índice de massa corporal). Ao final do protocolo, o grupo exercício demonstrou melhora da habilidade de planejamento e atenção seletiva, bem como da função física, para todas variáveis motoras. Esses achados sugerem que um programa de exercício físico como este é capaz de melhorar funções físicas e cognitivas em idosos institucionalizados, revertendo e prevenindo perdas nesta população (PEREIRA et al, 2018).

Wati et al (2018) avaliou os efeitos de um protocolo de exercícios de Lafiska (que trabalham força, equilíbrio, respiração) durante 8 semanas, 2 vezes semanais, 50 minutos por sessão, sobre o risco de quedas, equilíbrio e estado de saúde em idosos institucionalizados. Neste estudo o grupo exercício demonstrou melhora estatisticamente significativa no equilíbrio e estado de saúde, além de apresentar risco de quedas reduzidos comparado ao grupo controle. Isto sugere que este programa de exercício é capaz de aprimorar equilíbrio, reduzir risco de quedas e melhorar estado de saúde de idosos institucionalizados.

O uso de recursos tecnológicos associados ao exercício físico também tem sido observado em idosos residentes em ILPs. Nesse contexto, Rica e colegas (2020) recentemente avaliaram os efeitos de um programa de exercício baseado numa intervenção com vídeo game (Kinect) sobre a qualidade de vida, depressão, capacidade funcional e composição corporal de idosos institucionalizados. Este estudo randomizado dividiu os participantes em grupo controle e grupo intervenção, que foi submetido a um protocolo de 12 semanas, 3 vezes semanais, 60 minutos cada sessão, realizada individualmente. Os resultados demonstraram que todos os parâmetros funcionais melhoraram no grupo intervenção após término do protocolo, e quando comparado ao grupo controle. Ou seja, o programa de exercício com gameterapia foi capaz de aprimorar força de membros superiores, flexibilidade de membros inferiores, qualidade de vida, capacidade aeróbica, agilidade e depressão nesta população.

Apesar de todas essas evidências demonstrando os benefícios de diferentes protocolos de exercício físico sobre vários desfechos clínico-funcionais em idosos institucionalizados, os mecanismos moleculares associados com essas respostas ainda não estão elucidados. Nesse sentido, vários estudos na literatura sugerem que a modulação dos níveis do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) estão associados, pelo menos em parte, com a melhora da cognição e desfechos variáveis físicas em idosos saudáveis ou portadores de doenças neurodegenerativas (COELHO et al, 2014; BROWN et al, 2019; URZI et al, 2019), porém, raras são as investigações sobre esse tópico em idosos institucionalizados.

#### **1.4 Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)**

O BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo) é uma neurotrofina envolvida com o desenvolvimento neuronal, plasticidade sináptica e neurogênese e tem papel importante nos processos de aprendizagem e memória é encontrado amplamente no sistema nervoso central, principalmente em regiões como hipocampo. Embora no cérebro adulto as principais fontes pareçam ser de neurônios, esta proteína também pode ser detectada em oligodendrócitos, astrócitos e células da micróglia. O BDNF é produzido dentro dos neurônios como um pró-peptídeo (pró-BDNF), e subsequentemente clivado gerando o BDNF maduro. Estas

duas formas seguem vias intracelulares distintas e tem funções por vezes opostas, se ligando a receptores diferentes na superfície dos neurônios, sendo que a forma madura, por exemplo, se liga a receptores quinases relacionados à tropomiosina B (TrkB) para afetar nos processos celulares, promovendo sobrevivência neuronal (CHAO, 2003; LESSMANN et al, 2003; CHEN et al, 2006). O pró-BDNF, por outro lado, se liga preferencialmente ao receptor de pan-neurotrofina (p75NTR), membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, que provoca apoptose neuronal e facilita alterações negativas em hipocampo (LEE et al, 2001; TENG et al, 2005; ROSCH et al, 2005; WOO et al, 2005; VOLOSIN et al, 2006; FRIEDMAN, 2010).

A microglia é capaz de produzir e secretar o pró-BDNF e o BDNF maduro, promovendo plasticidade estrutural sináptica através da ativação da sinalização pela ligação ao receptor TrkB, por exemplo, modulando atividades sinápticas como glutamérgicas. O esgotamento da microglia resulta redução de proteínas envolvidas com plasticidade sináptica e função cognitiva. A diminuição dos níveis de BDNF microglial, por exemplo, demonstra muitos destes fenótipos, sugerindo que este gene é um fator importante para os processos de aprendizagem e memória. Além disso, o BDNF é capaz de aumentar a atividade dendrítica no córtex adulto, podendo também ter um papel na diferenciação de células microgliais e homeostase (PARKHURST et al, 2013).

Sabe-se que o BDNF atravessa a barreira hematoencefálica, de modo que seus níveis periféricos são aceitos em estudos como representativos de suas concentrações centrais, permitindo que suas dosagens sejam utilizadas como biomarcadores em estudos clínicos (PAN et al, 1998; KLEIN et al, 2011). Também, já está elucidado na literatura que os níveis de BDNF diminuem ao longo da vida. Em idosos, este fato parece estar associado, pelo menos em parte, ao comprometimento cognitivo presente no envelhecimento (WALSH et al, 2020; BROWN et al, 2019; LI et al, 2019; FIGUEIREDO et al, 2017). Esta neurotrofina capaz de prevenir alterações degenerativas em hipocampo pode ser modulada por vários fatores, incluindo respostas agudas à exposição ao calor ambiental, ao exercício físico e estresse hipóxico, e a fatores de longo prazo, como exposição à luz solar e época do ano, enriquecimento ambiental (WALSH et al, 2020; FIGUEIREDO et al, 2017).

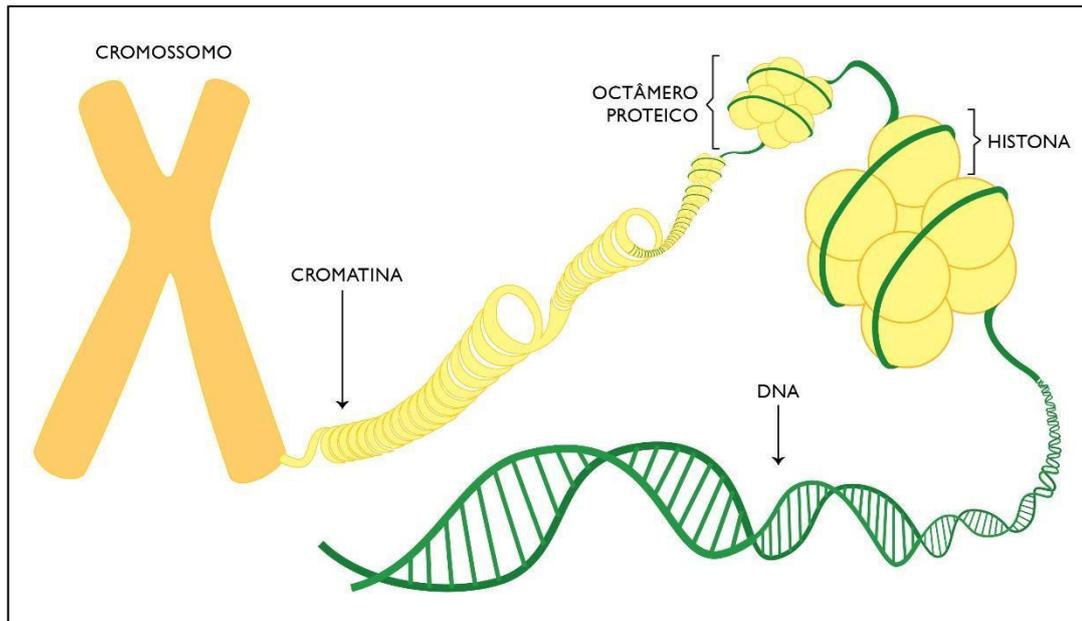
Estudos mostram que envelhecimento e infecções recentes reduzem a expressão hipocampal de transcritos específicos do mRNA do gene BDNF que se associam a plasticidade e atividade neuronal, comprometendo a capacidade de aprendizado (PATTERSON, 2015). Além disso, tem sido observado que alterações na expressão do gene do BDNF ocorre via modulação epigenética (GOMEZ-PINILLA et al, 2011).

### **1.5 Epigenética**

A expressão epigenética significa “acima do genoma” e consiste no estudo do impacto dos fenótipos hereditários e ambientais na expressão de genes específicos. Ou seja, esta ciência busca compreender de que forma os fatores biológicos, nutricionais e sociais, tais como estresse, alimentação, uso de drogas, estilo de vida e prática de atividade física, podem alterar a expressão e comportamento gênico, sem causar modificações na sequência primária do DNA. Pode ser compreendida, deste modo, como a adaptação estrutural de regiões do cromossomo com intenção de registrar, sinalizar ou perpetuar estados alterados da atividade gênica (BIRD et al, 2007).

As modificações epigenéticas ocorrem na cromatina, formada pelo conjunto molécula de DNA e proteínas histonas, conforme mostra a Figura 1. A cromatina é estruturada em octâmeros proteicos envoltos pela fita dupla de DNA. O octâmero proteico, por sua vez, é formado por pares de histonas H2A, H2B, H3 e H4 (STRAHL & ALIIS, 2000; KOUZARIDES, 2007). O núcleo das histonas, chamado nucleossomo, é mantido por cargas opostas às das proteínas (KURDISTANI & GRUNSTEIN, 2003).

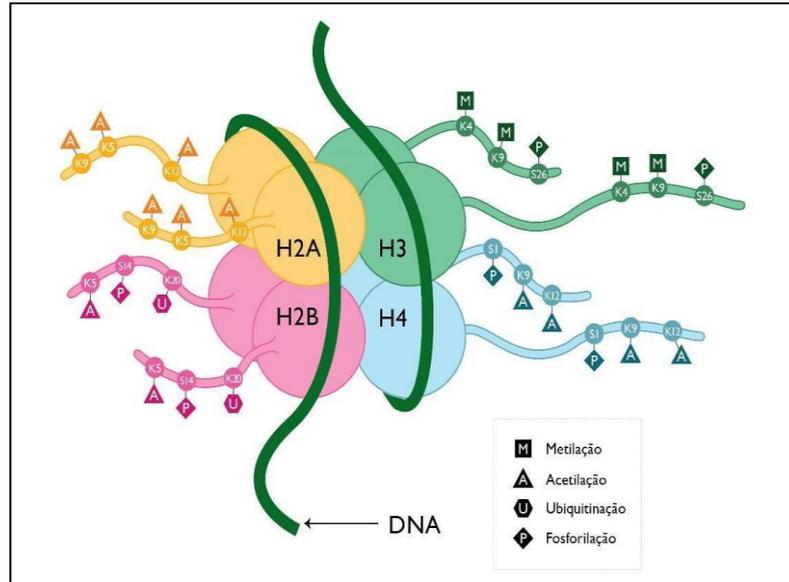
**Figura 1 - Desenho esquemático da cromatina formada pelo octâmero proteico (4 pares de histonas) envolto pela molécula de DNA**



Fonte: Elsner e Siqueira (2016, p. 17)

As alterações em histonas podem incluir acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitilação e sumoilação, e ocorrem em sua cauda N-terminal, conforme pode ser observado na Figura 2. Uma das modificações mais estudadas, e foco deste trabalho, é o processo de acetilação. Este é mediado por enzimas histonas acetiltransferases (HATs), que catalisam a adição de um grupo acetil aos resíduos de lisina. Isso enfraquece a estrutura da cromatina, resultando numa maior acessibilidade para fatores transcricionais agirem, facilitando e ativando a transcrição gênica. O processo inverso, ou seja, a desacetilação de histonas, consiste na remoção destes grupos acetil pelas enzimas histonas desacetilases (HDACs), levando a silenciamento gênico, como ilustra a Figura 3 (STRAHL & ALLIS, 2000; YOO & JONES, 2006; WAGGONEY, 2007; KOUZARIDES, 2007; KHAN & LA THANGUE, 2008).

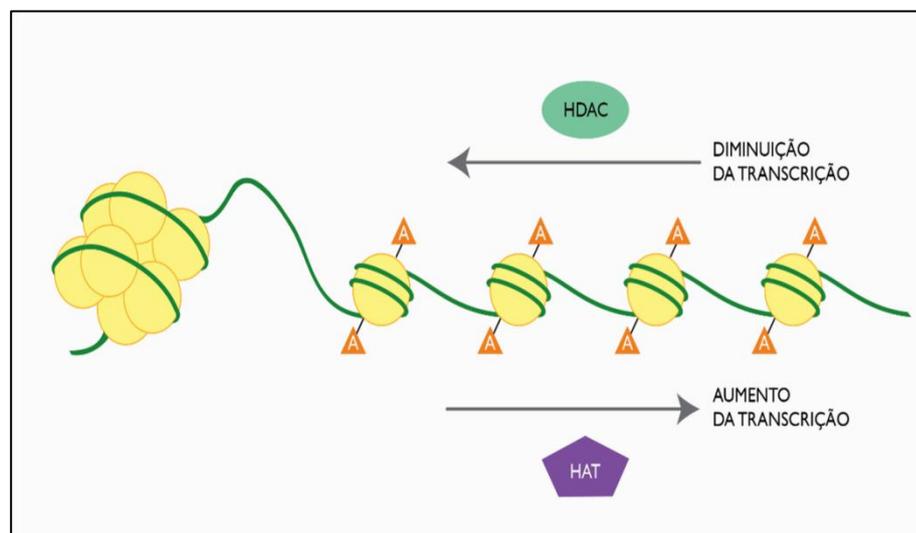
**Figura 2 - Desenho esquemático de possíveis alterações epigenéticas em histonas: metilação, acetilação, ubiquitinação e fosforilação**



Fonte: Elsner e Siqueira (2016, p. 16)

Na literatura está elucidado a existência em mamíferos de pelo menos 18 enzimas da família HDACs, subdivididas em 4 classes distintas. As HDACs dependentes de zinco, por exemplo, incluem 11 membros e são divididas nas classes I, II e IV, sendo a classe I composta pelas HDACs 1, 2, 3 e 8; a classe II subdividida em IIa (HDACs 4, 5, 7 e 9) e IIb (HDACs 6 e 10); e a classe IV sendo composta apenas pela HDAC11. A classe III inclui membros dependentes de NAD<sup>+</sup> (sirtuínas), estas enzimas foram associadas com a estabilidade genômica devido sua estabilidade com o telômero (WANG et al, 2015).

**Figura 3 - Desenho esquemático da modulação dos níveis de acetilação de histonas através do sistema HAT-HDAC**



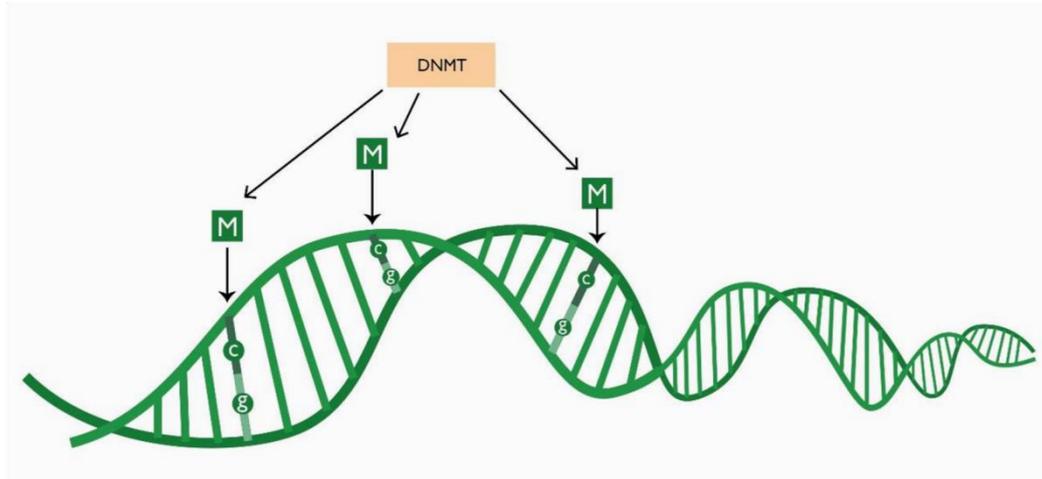
Fonte: Elsner e Siqueira (2016, p. 21)

Enquanto isso, outro processo como a metilação de histonas, por exemplo, pode ter efeito de ativação ou inativação, dependendo do resíduo alvo e estado de metilação (mono, di ou trimetilado, ou seja, adição enzimática de um, dois ou três grupos metil). A metilação das histonas ocorre por adição enzimática a aminoácidos lisina ou arginina de um, dois ou três grupos metil doados da S-adenosil-L-metionina. Este pode ser um fenômeno estável ou reversível, através de enzimas histonas metiltransferases (HMTs) e histonas desmetilases (HDMs). A metilação da histona não modifica carga, então não interfere na associação com DNA, mas em alguns casos promove a transcrição e em outros casos repressão da transcrição, ao afetar a ligação de proteínas chamadas “leitores de histona” (GUPTA et al, 2010; GREER & SHI, 2012; DASKALAKI et al, 2018).

Tem sido demonstrado que a monometilação da histona H3 lisina 9 (H3K9), por exemplo, resulta em aumento da transcrição gênica, enquanto a di e trimetilação da mesma histona e lisina associam-se ao silenciamento gênico. Outro exemplo é a histona H3 lisina 4 (H3K4), na qual a di e trimetilação induzem ao relaxamento da cromatina, facilitando ação de fatores transcricionais (GUPTA et al, 2010).

A molécula de DNA, por sua vez, é suscetível apenas ao processo de metilação, conforme ilustra a Figura 4. Esta reação ocorre principalmente nas ilhas CpG (Citosina fosfato guanina) com intermédio de enzimas conhecidas como DNA metiltransferases (DNMTs), responsáveis por transferir o grupo metil da molécula doadora S-adenosilmetionina (SAM) para a posição 5' do anel piramidal da citosina, formando 5-metil desoxicitidina e S-adenosilhomocisteína (SAH). As DNMTs podem ser de manutenção ou mecanismo “de novo metilação”. As de manutenção (DNMT1) mantêm os padrões de metilação durante a replicação celular; e as mecanismo “de novo metilação” têm função de transferir grupos metil para sítios não metilados previamente e podem ser DNMT3A e DNMT3B (LEI et al, 1996; REIK& WALTER, 1999; GUPTA et al, 2010).

**Figura 4 - Desenho esquemático da metilação de DNA que ocorre pelas enzimas DNMTs, preferencialmente nas ilhas CpG**



Fonte: Elsner e Siqueira (2016, p. 18).

A redução dos níveis de histonas e modificações nestas proteínas contribuem para a menor capacidade transcricional durante o processo de envelhecimento e no surgimento de doenças associadas à idade, pois estas interagem com a molécula de DNA e são responsáveis por empacotá-la, participando, deste modo, da regulação da expressão gênica. Redução nos níveis de desmetilação da histona H3K36, por exemplo, aumenta a longevidade de leveduras, enquanto alterações na metilação da histona H3 lisina K4 (H3K4) podem reduzir sua vida útil (PELEG et al, 2016).

Tem sido descrito que o desequilíbrio de marcadores epigenéticos está associado tanto ao processo de envelhecimento fisiológico quanto na fisiopatologia de doenças crônicas degenerativas. Saha e Pahan (2006) foram pioneiros ao abordar essa temática, descreveram que a morte de neurônio pode ter relação com desequilíbrio de marcadores epigenéticos, como alterações na acetilação de histonas. Redução da enzima HAT parece ter um papel na cascata que desencadeia doenças neurodegenerativas, pois levaria ao estado de toxicidade neuronal.

O comprometimento da memória associado à idade, também, está relacionado à desregulação dos níveis de acetilação da histona H4 lisina K12, sugerindo que estas modificações levam a alterações da expressão gênica e podem servir como um sinal precoce de comprometimento da memória. Ainda, a regulação positiva da enzima HDAC classe II em hipocampo foi associada a prejuízo da memória de camundongos idosos (WANG et al, 2018).

Foi verificado por Sant'Anna et al (2013) um aumento na atividade da enzima HDAC em encéfalo de ratos envelhecidos, o que favorece um desequilíbrio na relação HDAC/HAT levando a uma possível diminuição na transcrição gênica. Corroborando com esses achados, Lovatel e colaboradores (2013) observaram redução nos níveis de acetilação da histona H4 em hipocampo de ratos envelhecidos, o que estava associado com déficit da memória aversiva.

Uma pesquisa de Lupo e colegas (2019), propôs que idosos e indivíduos com doenças neurodegenerativas, como Doença de Alzheimer, apresentam menor acetilação da histona H4K16 em regiões do córtex, e que isto está associado ao comprometimento da transmissão sináptica. A acetilação da histona H3 lisina 27 (H3K27) também altera com a idade. Em idosos, por exemplo, esses níveis estão reduzidos em córtex pré frontal também comprometendo a função neuronal, demonstrando que a acetilação de histonas pode representar um papel causal na desregulação neural e sináptica associada à idade (LUPO et al, 2019).

Em um estudo experimental, Yoshihara e colaboradores (2019) sugeriram que a redução na acetilação da histona H3 é dependente da idade, com níveis mais baixos em ratos de 12 e 24 meses do que naqueles com 3 meses. Eles encontraram resultados semelhantes para tri-metilação da histona H3 lisina K9, porém o mesmo não era válido para a lisina K27. Além disso, análises de regressão linear revelaram correlações significativamente positivas entre a massa muscular do músculo gastrocnêmio e as modificações nas histonas.

Enquanto isso, Huang et al (2020) demonstraram que inibir a HAT é um meio eficaz de aumentar a longevidade, pois reduziu níveis de marcadores de envelhecimento e promoveu proliferação em linhas celulares humanas e leveduras, o que estava associado a acetilação da histona H3, através de modificações nos sítios H3K9 e H3K18.

Dessa forma, agentes que modulem/aumentem os níveis de acetilação de histonas parecem ser estratégias benéficas durante o processo de envelhecimento. Nesse contexto, destaca-se a prática de exercício físico, que já demonstrou induzir um status de hiperacetilação em encéfalo de ratos envelhecidos (LOVATEL et al, 2013; DE MEIRELES et al, 2014). Lovatel e colegas (2013) observaram que um protocolo de exercício forçado em esteira foi capaz de amenizar o comprometimento

cognitivo, diminuir os níveis de marcadores inflamatórias e aumentar os níveis de acetilação da histona H4 em hipocampo de ratos envelhecidos, e que a hiperacetilação estava associada positivamente com a melhora da memória aversiva. De Meireles et al (2014) observaram redução dos níveis de acetilação da histona H3 lisina 14 no hipocampo 30min após uma sessão de exercício em esteira com ratos Wistar treinados pelo teste de esquivia inibitória, eles também perceberam melhora da memória aversiva através do mesmo teste.

Além desses dados experimentais, achados clínicos do nosso grupo de pesquisa e outros estudos também demonstram que o exercício físico é um importante agente modulador de marcadores epigenéticos em diferentes populações como obesos (DORNELES et al, 2016; DORNELES et al, 2017), esquizofrênicos (LAVRATTI et al, 2017), diabéticos (KORB et al, 2018) pacientes com fibromialgia (RICCIARDI et al, 2020) e indivíduos saudáveis (DA SILVEIRA et al, 2017; FIGUEIREDO et al, 2017).

Apesar desses achados, não existe na literatura nenhum estudo que avalie o efeito do exercício sobre marcadores epigenéticos em idosos institucionalizados.

### **1.6 Exercício físico e epigenética – *Estudos clínicos***

Estudos têm demonstrado que o exercício físico é indispensável para manutenção da saúde global e funções cerebrais, sendo que a falta da prática de exercício físico tem sido associada ao risco de desenvolvimento de doenças crônicas, neurológicas e neoplásicas (COTMAN & BERCHTOLD, 2002; COTMAN et al, 2007; LISTA & SORRENTINO, 2010; INTLEKOFER & COTMAN, 2013; GOMEZ-PINILLA & HILLMAN, 2013; FERIOLI et al, 2019).

Trabalhos recentes vêm sugerindo que os efeitos benéficos do exercício físico estão associados, pelo menos em parte, com a modulação de marcadores epigenéticos, demonstrando que a atividade física pode ser primordial na construção de uma “memória epigenética”, influenciando nas funções e comportamento cerebral a longo prazo, se estendendo inclusive a progênie seguinte (LAKER et al, 2014; DENHAM et al, 2015; MCPHERSON et al, 2015).

Um estudo do nosso grupo de pesquisa analisou a influência da prática de corrida de rua sobre o estado de acetilação da histona H4 em homens saudáveis de meia idade. Observou-se que a prática regular da corrida de rua não influencia na modulação desse marcador epigenético, visto que não foram observadas diferenças significativas em células mononucleares isoladas de sangue periférico de indivíduos treinados comparado ao grupo controle sedentário (DA SILVEIRA et al, 2017). Por outro lado, essa resposta foi diferente quando avaliada em corredores de rua idosos, uma vez que Figueiredo e colegas (2017) demonstraram que a prática regular da corrida de rua em homens idosos está relacionada com a diminuição da acetilação global da histona H4.

Denham e colegas (2014), avaliaram o efeito do exercício físico sobre marcadores epigenéticos de genes relacionados a doenças cardiovasculares. Eles utilizaram o treino de sprint intervalado, uma modalidade já conhecida por melhorar condições cardiometabólicas, durante 4 semanas, 3 vezes semanais, e avaliaram a metilação global de DNA de leucócitos em 19 homens jovens e saudáveis. O exercício melhorou a capacidade cardiorrespiratória e desempenho, reduziu as concentrações do colesterol lipoproteico de baixa densidade juntamente com a metilação global do DNA. Houve desmetilação de regiões promotoras de genes, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), conhecido por estar ligado a doenças cardiovasculares, e ilhas CpGs em resposta ao exercício, indicando aumento da transcrição gênica. Alguns microRNAs tiveram sua metilação alterada após o exercício, e isso levou a diminuição da expressão do microRNA maduro envolvido nas funções cardiovasculares.

Ainda com indivíduos saudáveis, Denham e colegas (2015) desenvolveram uma pesquisa para determinar o efeito do exercício físico sobre os níveis de metilação global do DNA em esperma de homens adultos jovens saudáveis. Para tal, os indivíduos foram submetidos a um protocolo de exercício físico aeróbio de alta intensidade realizado em esteira durante 3 meses. Os autores demonstraram que o exercício induz alterações na metilação de DNA no esperma humano, o que estava associado com a expressão reduzida de diferentes genes associados com doenças como esquizofrenia, obesidade e diabetes, sugerindo efeito transgeracional do exercício na modulação desses genes uma vez que a dosagem foi realizada em célula germinativa.

No ano seguinte, este mesmo grupo de pesquisa avaliou a influência de 8 semanas de treinamento resistido sobre a metilação global do DNA em homens jovens saudáveis. O exercício era realizado 3 vezes por semana, com 8 a 12 repetições com carga equivalente a 80% do teste de 1 repetição máxima. Os resultados demonstraram melhora significativa da força muscular global e da metilação de DNA em genes relacionados a diabetes, vias imunológicas e alterações axonais e nas ilhas CpGs. Genes de fatores de crescimento, como o hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) e fator de crescimento ácido de fibroblastos (FGF1), também mostraram alterações na metilação após treinamento, assim como o RNAm. Isto sugere melhora da força muscular e da metilação do DNA de leucócitos e transcriptoma através do exercício de resistência (DENHAM et al, 2016).

Horsburgh e colegas (2015) avaliaram as metiltransferases de novo DNMT3A e DNMT3B, bem como concentrações sanguíneas de interleucina 6 (IL-6), em homens recreacionalmente ativos antes e após 120 minutos de exercício físico (corrida em esteira). As concentrações nucleares de DNMT3B diminuíram significativamente após a intervenção, mas não foram observadas alterações nas DNMT3A. Para isolar os possíveis efeitos da IL-6 nas mudanças encontradas nas concentrações de DNMT3A e DNMT3B, as células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram tratadas com IL-6 recombinada separadamente das condições de exercício. Os resultados mostraram que o aumento em suas concentrações causavam aumento nas concentrações nucleares de DNMT3A e DNMT3B.

Os níveis de citocinas circulantes são preditivos de mortalidade e variam com fatores como idade, doença aguda e crônica. Pesquisas sugerem que os níveis séricos do fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 10 (IL-10) se correlacionariam com alterações na metilação global do DNA, analisado em leucócitos isolados do sangue. Deste modo, Verschoor e colegas (2017) avaliaram em adultos que viviam na comunidade os padrões de metilação do DNA em células mononucleares do sangue periférico. Os resultados sugerem que, além da idade, os níveis séricos de IL-10 apresentam maior associação aos padrões de metilação do DNA, seguidos por TNF, IL-6 e IL-8. Além disso, os níveis dessas citocinas eram mais altos em idosos, mas não foram

observadas associações com o envelhecimento epigenético acelerado. Esses achados sugerem relação entre a modulação de marcadores epigenéticos e inflamatórios.

Robson-Ansley (2014) observaram que a metilação de DNA global não alterou após uma sessão extenuante de exercício de 120 minutos de esteira em PBMCs de corredores de rua comparado ao período basal. Contudo, os níveis plasmáticos da IL-6 estavam correlacionados com estado de metilação de DNA de 11 genes, sugerindo a interação entre marcadores inflamatórios e epigenéticos em resposta ao exercício em indivíduos treinados.

Da Silva e colegas (2017), avaliaram a influência de 24 sessões de um protocolo de exercício físico progressivo sobre marcados epigenéticos e resposta inflamatória em sangue periférico de indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), sedentários. O protocolo de exercício físico concorrente era realizado 3 vezes por semana, durando 90 minutos cada sessão. A coleta sanguínea foi realizada para avaliar os efeitos a curto e longo prazo do exercício físico, sendo realizada nos momentos pré intervenção, imediatamente após a primeira sessão, e antes e imediatamente após a última sessão. Foi avaliado metilação global do DNA e acetilação global da histona H4, níveis de interleucina 4 (IL-4), IL-6, IL-8, Interferon-gama (INF- $\gamma$ ) e fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ). Os resultados demonstraram que não houveram alterações na metilação global da histona H4 entre os momentos, mas houve uma redução significativa da metilação de DNA imediatamente após a primeira sessão de exercício comparado ao período basal, e isto não foi observado na última sessão, sugerindo que a modulação epigenética nessa população em resposta ao exercício físico é transitória. Foram observadas correlações entre os parâmetros inflamatórios e os marcadores epigenéticos: na 24<sup>o</sup> sessão, os níveis globais de acetilação da histona H4 foram negativamente correlacionados com níveis basais de IL-4 e positivamente com os níveis de IL-8. Após 23 sessões de pacientes com DPOC apresentaram níveis mais baixos de IL-6 e IL-8 comparado ao momento basal, mas isto não foi percebido no momento agudo pós 1<sup>o</sup> sessão. Houve melhoria significativa de IL-6 sistêmica e uma diminuição significativa nos níveis de TGF- $\beta$  imediatamente após a 24<sup>o</sup> sessão. Qualidade de vida e capacidade de exercício também melhoraram significativamente pós protocolo (DA SILVA et al, 2017).

O exercício físico associa-se com redução do risco de câncer e efeitos colaterais do tratamento da doença, pois modula a expressão de citocinas, tendo efeitos benéficos sobre o sistema imunológico destes pacientes. Zimmer e colegas (2014), deste modo, investigaram se os efeitos de um protocolo de exercício físico influenciariam nos níveis séricos de citocinas de pacientes com linfoma não-Hodgkin, e se estes estão associados a modificações nas histonas. Assim, pacientes com câncer e saudáveis foram randomizados em grupo controle e grupo intervenção, sendo que o grupo exercício se exercitou uma vez por 30 minutos em bicicleta ergométrica, com intensidade moderada, e tiveram amostras de sangue coletadas antes e após o exercício para avaliação da concentrações do fator de inibição da migração de macrófagos e IL-6 foram dosadas, Natural Killers (NK) e linfócitos T, além da acetilação global das histonas H4 lisina 5 e histona H3 lisina 9. Os pacientes com câncer, quando comparados aos saudáveis, apresentaram níveis séricos basais elevados do fator de inibição da migração de macrófagos e IL-6 e redução da acetilação de histonas H3K9 nas células NK, indicando uma atividade transcricional reduzida nos linfócitos em tumores. As alterações no fator de inibição da migração de macrófagos correlacionaram-se negativamente com a acetilação de histonas H4K5, levando à hipótese de que este fator de migração afetaria estas células por meio de modificações epigenéticas. Além disso, o exercício foi associado com aumento na acetilação das histonas H3K9 isoladas dos linfócitos T e IL-6. No ano seguinte, esse mesmo grupo de pesquisa demonstrou que uma única sessão de exercício físico em ciclo ergômetro durante 30 minutos foi capaz de reduzir os níveis de acetilação das histonas H4 e H3 nas células NK de pacientes oncológicos (ZIMMER et al, 2015).

Schenk et al (2019) avaliaram, em um estudo piloto, a influência de uma única sessão de exercício sobre a metilação global do DNA em células NK isoladas de 5 mulheres saudáveis. Foram coletadas amostras de sangue venoso antes e 1 minuto após exercício em bicicleta ergométrica. O protocolo iniciava com 3 minutos de aquecimento, progredindo a potencia a cada 2 minutos até o momento de exaustão (quando o quociente respiratório fosse maior que 1). Alterações na metilação do DNA foram encontradas em 33 alvos após exercício agudo, 19 apresentando hipometilação e 14 hipermetilação, estando presentes em 25 genes com diferentes funções moleculares e que desempenham diferentes papéis na regulação celular.

A resposta epigenética e inflamatória em resposta ao exercício físico em indivíduos com esquizofrenia também já foi avaliada. No estudo de Lavratti e colegas (2017), os participantes foram submetidos a um protocolo de exercício físico concorrente, composto por exercícios de resistência e atividade aeróbica, numa frequência semanal de 3 vezes, com 60 minutos de duração/sessão. A fim de avaliar os efeitos agudos e tardios do exercício, coletas sanguíneas foram feitas em diferentes momentos: pré intervenção e 30, 60 e 90 dias após o início. Observou-se um estado de hipoacetilação da histona H4 em leucócitos em todos os tempos avaliados comparado ao período basal; além da redução de IL-6 (citocina anti-inflamatória) 60 e 90 dias após a intervenção comparado ao período basal. Esses dados sugerem que os efeitos anti-inflamatórios da intervenção podem estar associados com a redução na expressão de genes pró inflamatórios, o que ocorre via redução dos níveis de acetilação global da histona H4.

A maquinaria epigenética parece ter um papel central nas respostas inflamatórias e imunes também em idosos submetidos ao exercício físico. Dorneles e colaboradores (2016) avaliaram a resposta aguda ao exercício intervalado de alta intensidade da atividade global da HDAC e níveis de citocinas em 10 homens com sobrepeso e obesidade. As citocinas dosadas foram IL-6, IL-10, interleucina 17 a (IL-17a), fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). As amostras de sangue foram coletadas antes, imediatamente após e 24 horas após a sessão de exercício. A sessão de exercício durava 31 minutos e era feita em esteira ergométrica, consistindo em 10 “ataques” de 60 segundos com 75 segundos de recuperação. Os dados sugeriram indução de leucocitose, aumento significativo da enzima HDAC e IL-6, IL-10 e TGF- $\beta$  imediatamente após o exercício. Estes dados sugerem a relação da modulação da resposta inflamatória pela enzima HDAC na obesidade.

No ano seguinte, este mesmo grupo de pesquisadores avaliou a influência aguda do exercício em homens magros e obesos fisicamente ativos na acetilação global da histona H4, atividade da enzima HDAC2, produção de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e monócitos. 20 voluntários foram submetidos a uma sessão de exercício extenuante, que consistia em subir e descer de um degrau, e tiveram coletado sangue para dosagens de marcadores epigenéticos e inflamatórios. O exercício induziu um aumento significativo na acetilação global da H4 e produção de citocinas pró-

inflamatórias, principalmente nos obesos, e diminuiu a atividade da enzima HDAC2 nos exercitados e não exercitados obesos. O exercício foi capaz de aumentar citocinas inflamatórias e fenótipos de monócitos em ambos os grupos. Isto leva a crer que a obesidade influencia na maquinaria epigenética e que exercícios extenuantes resultam em um grau baixo de inflamação crônica, o que é mais evidente na obesidade por meio de um desequilíbrio na relação entre acetilação da H4 e HDAC2 (DORNELES et al, 2017).

Korb et al (2018) avaliaram os efeitos de um protocolo de exercício físico aeróbico de 12 semanas, 3 vezes por semana com 45 minutos cada sessão, realizado em meio aquático e no solo (caminhada ou corrida em ambos os ambientes), sobre a atividade da enzima HDAC e níveis de citocinas em sangue periférico de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Ambas as intervenções foram capazes de modular a atividade da enzima HDAC, que aumentou ao final da primeira sessão (efeito agudo) e reduziu ao final das 12 semanas (efeito crônico, dosado antes do início da última sessão), sugerindo uma influência do tempo de intervenção. Além disso, os níveis de IL-10 também aumentaram ao final da intervenção.

Giacomet e colegas (2019) avaliaram em um estudo quase-experimental o impacto de uma única sessão de treino intervalado de alta intensidade, realizado com bicicleta ergométrica, iniciando com 2 minutos de aquecimento (50% da frequência cardíaca (FC) máxima), seguindo para 10 estímulos de 60 segundos com maior intensidade (85-90% da FC máxima) intercalados com períodos de 75 segundos de recuperação a menor intensidade (40% da FC máxima), sobre os níveis de acetilação global das histonas H3 e H4, BDNF, creatina quinase e dados antropométricos (peso, altura e IMC, circunferência abdominal e dobras cutâneas) em 10 mulheres obesas pós-menopáusicas. Os resultados não mostraram alterações nos biomarcadores, mas houve uma correlação negativa entre massa gorda e níveis globais de acetilação da H3 e entre consumo de oxigênio e níveis globais de acetilação da H4. Este protocolo não foi efetivo na modulação do status de acetilação de histonas, sugerindo que o efeito do exercício sobre esses marcadores é gênero-dependente, sendo que homens sobrepeso e obesos parecem ser mais suscetíveis a essas alterações, conforme sugerem estudos citados acima.

Recentemente, Ricciardi e colegas (2020) avaliaram os efeitos de Qigong, uma prática chinesa, sobre marcadores epigenéticos (atividade da HAT), qualidade de vida, qualidade do sono, fadiga e dor em 13 mulheres sedentárias com fibromialgia. O protocolo consistia em uma postura inicial seguida de oito movimentos realizados de forma suave, lenta, contínua e circular, finalizando com postura final, sempre sincronizando com a respiração e atenção. Teve duração de 8 semanas, 2 vezes por semanas com sessões de 45 à 60 minutos. Os participantes foram incentivados a dar sequência aos exercícios em casa por 4 semanas, realizando-os todos os dias. Ao final do protocolo, foi percebido melhora significativa da qualidade de vida, qualidade do sono, fadiga e dor em diferentes regiões do corpo. Desordens do sono e difusão durante o dia, itens do índice de qualidade do sono de Pittsburgh, também tiveram melhora significativa entre os momentos pré e pós intervenção, porém não foram encontradas alterações na atividade da enzima HAT, sugerindo o envolvimento de outros marcadores epigenéticos nessa resposta (RICCIARDI et al, 2020).

Nosso grupo de pesquisa também tem avaliado o impacto do exercício físico sobre a modulação de marcadores epigenéticos em indivíduos com portadores de afecções do sistema nervoso central. Goldhardt e colegas (2010) avaliou o impacto de uma única sessão de duas intervenções distintas (treino em esteira com suspensão de peso e caminhada sem suspensão de peso, durando 60 minutos) sobre a acetilação global das histonas H3 e H4, níveis de BDNF e marcadores de estresse oxidativo (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos avançados de oxidação de proteínas (AOPP), metabólitos do óxido nítrico (NOX), glutathione (GHS), e capacidade antioxidante total (CAT)) em sangue periférico de indivíduos com lesão medular. Em ambas as sessões, inicialmente os indivíduos eram submetidos a estimulação elétrica funcional (FES) para reduzir espasticidade do músculo retofemoral. Foi observado um aumento significativo nos níveis de antioxidantes após a intervenção no grupo sem suspensão de peso. Contudo, os marcadores epigenéticos e níveis de BDNF permaneceram inalterados (GOLDHARDT et al, 2019).

Recentemente, avaliamos os efeitos de uma sessão de treinamento físico concorrente com e sem uso do FES (com uso do *WalkAide*), com duração de 45 minutos, sobre parâmetros cognitivos e funcionais, estresse oxidativo e

marcadores epigenéticos de indivíduos pós acidente vascular cerebral (AVC). Os resultados mostraram melhora do equilíbrio e redução do risco de quedas na intervenção exercício e FES. Houve melhora da performance cognitiva após as duas intervenções, mas o exercício associado ao uso do FES teve melhora significativa se comparado ao exercício isolado. Menores níveis de peroxidação lipídica foram observados na intervenção com exercício isolado, enquanto o exercício e FES combinados reduziram os níveis de carbonila e superóxido dismutase (SOD). Por fim, um aumento da atividade das enzimas HAT e HDAC foi observado após as duas intervenções, demonstrando a modulação do status de acetilação de histonas em resposta ao exercício nesses pacientes (ELSNER et al, 2020).

Alguns achados na literatura também têm investigado o impacto do exercício físico combinado com o consumo de suco de uva sobre desfechos funcionais e modulação de marcadores epigenéticos. Especificamente, um estudo do nosso grupo de pesquisa avaliou o impacto do exercício aquático realizado isoladamente e associado ao consumo de suco de uva sobre desfechos motores, funcionais, níveis de BDNF e acetilação global da histona H4 em sangue periférico de indivíduos com doença de Parkinson (DE OLIVEIRA et al, 2020). Os participantes foram divididos em grupo exercício e grupo exercício + suco de uva. A intervenção teve duração de 4 semanas, com frequência de 2 vezes semanais e aproximadamente 60min cada sessão e incluía exercícios específicos para equilíbrio, força, agilidade, coordenação e controle corporal. O suco de uva (400mL) foi consumido diariamente durante o período da intervenção (DE OLIVEIRA et al, 2020). Foram avaliadas a capacidade funcional (pelo teste de caminhada de 6min), mobilidade (pelo *Time Up and Go test*), o risco de quedas (pela escala de equilíbrio de Berg), níveis de BDNF e acetilação global da histona H4 pré e pós intervenção. Observou-se uma melhora significativa da capacidade funcional e equilíbrio após intervenção, assim como dos níveis de BDNF e acetilação global da histona H4 em ambos os grupos, sendo que as respostas não foram potencializadas pelo consumo de suco de uva (DE OLIVEIRA et al., 2020).

Recentemente, Dani et al (2020) avaliaram o impacto de um protocolo de treinamento físico (concorrente, em grupo, durante um mês, 2 vezes por semana, 60min/sessão) associado ou não ao consumo de suco de uva integral (400mL/dia) sobre a acetilação de histonas, modulação do estresse oxidativo e níveis de IL-6 de

29 idosas hígdas. A amostra foi dividida em três grupos: grupo suco de uva, grupo placebo e exercício (consumiu 400mL/dia de suco de uva placebo) e grupo suco de uva e exercício. Os grupos placebo e exercício e suco de uva e exercício mostraram redução significativa nos níveis de IL-6, mostrando o papel anti-inflamatório do exercício físico. Além disso, o exercício foi capaz de aumentar defesas antioxidantes não enzimáticas nas idosas, que também foi encontrado no grupo que não realizou exercício físico, mas consumiu o suco de uva integral, rico em polifenóis (DANI et al, 2020). O status de acetilação de histonas não foi alterado após a intervenção em ambos os grupos.

Apesar desses achados, estudos que investiguem o efeito do exercício sobre a modulação epigenética em idosos institucionalizados são inexistentes.

## **2 HIPÓTESES**

*H1:* Um programa de exercício físico aprimora desfechos clínico-funcionais e modula marcadores epigenéticos em idosos institucionalizados.

*H0:* Um programa de exercício físico não aprimora desfechos clínico-funcionais e modula marcadores epigenéticos em idosos institucionalizados.

## **3 OBJETIVOS DA PESQUISA**

### **3.1 Objetivo primário**

Verificar o efeito de um programa de exercício físico sobre desfechos clínico-funcionais e modulação de marcadores epigenéticos em idosos institucionalizados.

### **3.2 Objetivos secundários**

- a) Avaliar o efeito da intervenção sobre o equilíbrio;
- b) Avaliar o efeito da intervenção sobre o risco de quedas;
- c) Avaliar o efeito da intervenção sobre a força muscular de membros superiores;
- d) Avaliar o efeito da intervenção sobre a capacidade funcional;

- e)** Avaliar o efeito da intervenção sobre dados antropométricos;
- f)** Avaliar o efeito da intervenção sobre a cognição;
- g)** Avaliar o efeito da intervenção sobre parâmetros de sarcopenia;
- h)** Avaliar o efeito da intervenção sobre a qualidade de vida;
- i)** Avaliar o efeito da intervenção sobre a modulação de marcadores epigenéticos em sangue periférico através da dosagem dos níveis globais de acetilação das histonas H3 e H4;
- j)** Avaliar o efeito da intervenção sobre os níveis de BDNF.

#### 4 JUSTIFICATIVA

Estimativas revelam que a população idosa dobrará nas próximas décadas (VANLEERBERGHE et al, 2017), sobrecarregando sistemas econômicos (MCPHEE et al, 2018). A dependência funcional e déficit cognitivo são causas que levam a institucionalização de idosos. As ILPs, entretanto, frequentemente não são adaptadas e favorecem um estado de sedentarismo e isolamento maiores, o que exacerba mais os declínios encontrados no envelhecimento e prejudica a qualidade de vida desta população (MOREIRA et al, 2018).

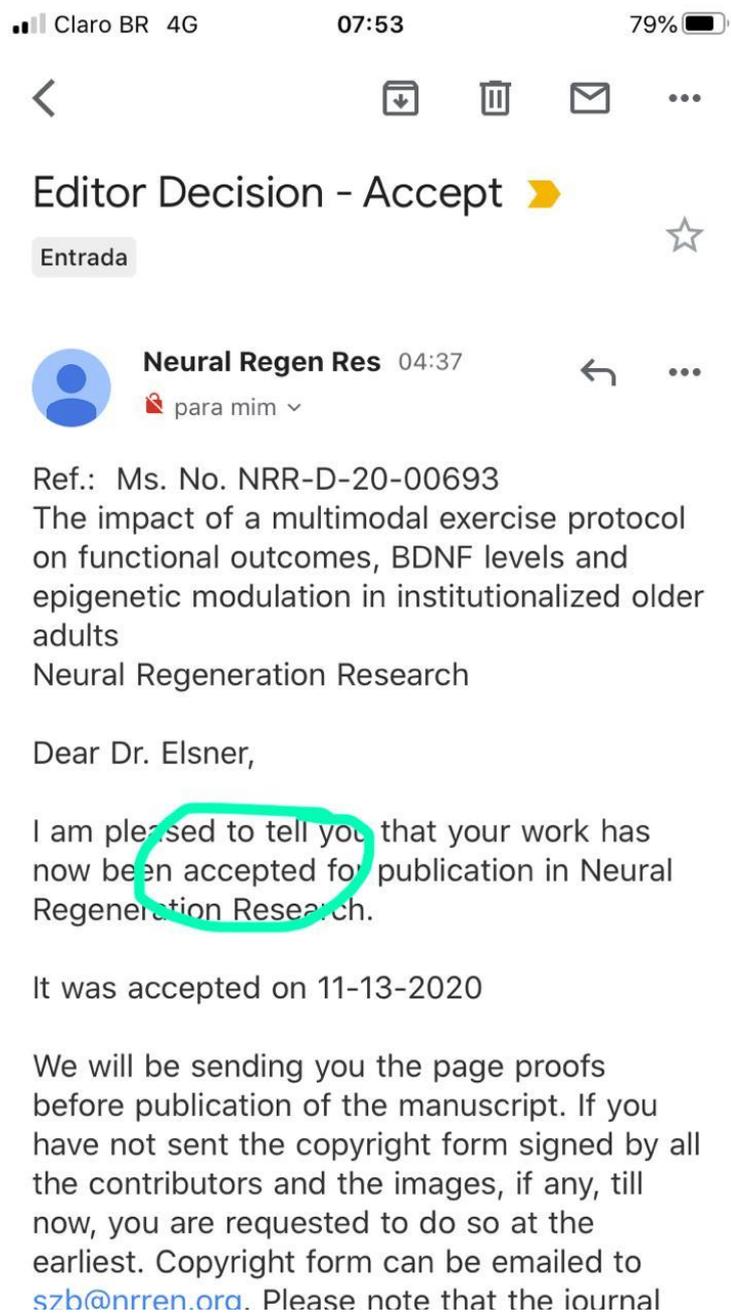
Estratégias preventivas e terapêuticas que promovam envelhecimento saudável são importantes nesta população (MCPHEE et al, 2016), pois contribuem para reduzir custos com medicamentos e hospitalizações e controlam fragilidade presente nesta faixa etária (FERREIRA et al, 2018).

Segundo a WHO, o conceito de qualidade de vida constitui “a percepção que o indivíduo tem de sua posição na vida dentro do contexto de sua cultura e do sistema de valores de onde vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. No processo de envelhecimento, a autonomia e independência funcional diminuem, dificultando a realização de atividades básicas, fatores que podem ser minimizados e prevenidos com prática de atividade física (WHO, 2015).

O conhecimento das bases moleculares associadas com essas respostas é essencial. Deste modo, acredita-se que os resultados pioneiros advindos desta pesquisa poderão nortear estudos futuros envolvendo o processo de envelhecimento.

## 5 ARTIGO ORIGINAL

Os resultados desta pesquisa serão apresentados sob forma de artigo original. Este está intitulado “*The impact of a multimodal exercise protocol on functional outcomes, levels of BDNF and epigenetic modulation in institutionalized older adults: a pilot study*”, aceito para publicação na revista *Neural Regeneration Research* com fator de impacto de 3.171 e classificado no extrato B4 do Qualis CAPES – Áreas de Concentração Interdisciplinar e Ciências Biológicas II.



**The impact of a multimodal exercise protocol on functional outcomes, levels of BDNF and epigenetic modulation in institutionalized older adults: a quasi-experimental pilot study**

Iasmin Fraga<sup>1</sup>, Camila Weber<sup>2</sup>, Wériton Baldo Galiano<sup>2</sup>, Lucio Iraci<sup>2</sup>, Mariana Wohlgemuth<sup>2</sup>, Gabriela Morales<sup>2</sup>, Camila Cercato<sup>2</sup>, Juliana Rodriguez<sup>2</sup>, Daniela Pochmann<sup>3</sup>, Caroline Dani<sup>3</sup>, Pérsia Menz<sup>4</sup>, Adriane Dal Bosco<sup>2</sup>, Viviane Elsner<sup>1, 2, 3, \*</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Metodista-IPA, Porto Alegre, RS, Brasil

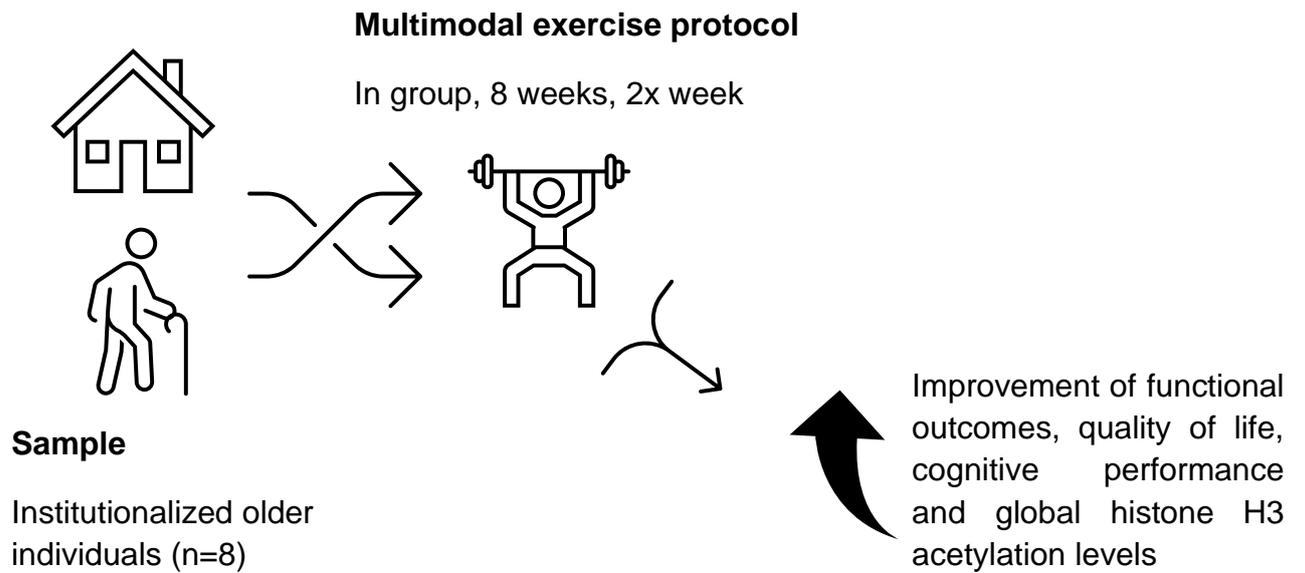
<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação, Centro Universitário Metodista-IPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>4</sup>Physiotherapist, working in Long-Term Institutions, Porto Alegre, RS, Brasil

\*Correspondence to: Dr. Viviane Rostirola Elsner, ORCID 0000-0003-4158-181X, elsner.viviane@gmail.com.

## Graphical abstract

**A multimodal exercise protocol improves functional outcomes, quality of life, cognitive performance and global histone H3 acetylation levels**



**Abstract**

Current evidence has suggested that epigenetic changes are associated with both aging process and aging-related diseases. There are researches showing the benefits of physical activity on the functionality, cognition and quality of life of institutionalized elderly, however the molecular mechanisms involved are not elucidated. The purpose of this pilot study was to investigate the impact of a multimodal exercise intervention on functional outcomes, cognitive performance, quality of life (QoL), epigenetic markers and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels among institutionalized older individuals. Participants (n=8) without dementia who were aged  $73.38 \pm 11.28$  years and predominantly female (87.5%) were included. The intervention was in a group and consisted of twice weekly sessions (60 min each) over 8 weeks. Balance (Berg Scale), mobility (Timed Up and Go test), functional capacity (Six-minute walk test), cognitive function (Mini-Mental State Examination– MEEM) and QoL (WHOQOL-BREF questionnaire) were evaluated before and after the intervention. Blood samples (15mL) were also collected in these moments to the biomarkers analysis. Significant improvements were observed in cognitive function, balance, mobility, functional capacity and QoL after the intervention. In addition, a tendency toward an increase in global histone H3 acetylation levels was observed, while BDNF levels remained unchanged. This study provided evidence that an 8-week multimodal exercise protocol has a significant impact on ameliorating functional outcomes and QoL in institutionalized older individuals. In addition, it was also able to promote cognitive improvement, which seems to be partially related to histone hyperacetylation status.

**Keywords:** Aging; Physical exercise; Epigenetics; BDNF; Cognition; Quality of life; Balance; Risk of falling.

## INTRODUCTION

In developing countries, a remarkable increase in the prevalence of older adults has been observed in the last years (Mathus-Vliegen, 2012). In fact, it is estimated that the elderly population will compose approximately 22% of the world's population by 2050 due to the increase in life expectancy (Scully, 2012). These data require attention, since the aging process is associated with a progressive loss of physiological and psychological functions that lead to inevitable disabilities that contribute to functional dependency and consequently lead to institutionalization (Sampaio et al., 2020).

In this sense, changes in cognitive abilities are very common, contributing to the increase in the incidence of neurodegenerative diseases (Bherer, 2015; Vedovelli et al., 2017). Emerging evidence has been reporting that age-related cognitive deficits are related, at least in part, to decreased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Lommatzsch et al., 2005; Gunstad et al., 2008; Yu et al., 2008). BDNF is a neurotrophin known to exert a pivotal role on neuronal growth and is critical for learning-related synaptic plasticity and memory processes (Bathina et al., 2015; Santos et al., 2016). Importantly, the levels of peripheral and central BDNF seem to be correlated (O'Bryant et al., 2011).

In addition, it was proposed that the imbalance in histone acetylation homeostasis, an important epigenetic marker, may contribute to the aged-related decline of brain functions and neurodegenerative conditions (Saha and Pahan, 2006; Lovatell et al., 2013). In this context, decreased histone H4 acetylation levels were observed in neurons from the hippocampi and cortices of old mice (Walker et al., 2013). Accordingly, Lovatell and colleagues (2013) showed that aged rats presented reduced levels of global histone H4 acetylation in hippocampi in association with

aversive memory impairment. On the other hand, some lines of evidence have reported that enhancements in histone acetylation levels induced a significant augment in BDNF levels (Fuchikami et al., 2010). Therefore, it is plausible to suppose that strategies that can modulate BDNF levels and histone acetylation status might be considered efficient to improve brain functions in elderly people.

Furthermore, it is known that all health-related components of physical fitness seem to be compromised in these individuals (Bherer, 2015). Specifically, significant reductions in cardiorespiratory and muscular endurance, muscular strength and flexibility and in body composition have been observed (Pisan et al., 2013). In this sense, sarcopenia is the syndrome characterized by the gradual loss of strength and muscle mass, which is highly prevalent among the elderly (Cruz-Jentoft et al., 2010; Beaudart et al., 2017; Diz et al., 2017).

These cognitive and functional changes can predispose the elderly to falls and fractures, which negatively affect their capability to execute activities of daily living and compromise their quality of life (QoL) (Bherer, 2015; Hsu, 2015). Contrarily, physical exercise has been highlighted as a promising non-pharmacological tool that not only prevents but also reduces age-associated deficits (Garber et al., 2011; Alfieri et al., 2012; Law et al., 2014).

Among the several available protocols, multimodal interventions that combine cognitive training and exercise have been demonstrating additional effects compared to other protocols and seem to be effective in ameliorating cognitive performance and functional outcomes, such as balance, functional mobility and gait speed in healthy and sedentary older adults living in community-dwelling or Institutionalized with normal cognitive status or with cognitive decline (Law et al., 2014; Both et al., 2016; Marmeleira et al., 2017; Pereira et al., 2017). In fact, some research groups have

observed the effectiveness of these protocols in long-term care facilities for healthy elderly or older adults with cognitive impairment (Eggenberger et al., 2015; Marmeleira et al., 2017). Although, the molecular mechanisms linked to these responses still needs to be further investigated.

In this context, it has been demonstrated that several physical exercise programmes can improve physical/mental health and brain functions in different populations through the modulation of epigenetic markers and BDNF levels (da Silva et al., 2017; Figueiredo et al., 2017; Lavratti et al., 2017; Korb et al., 2018), suggesting that this issue should be investigated in institutionalized older adults.

Then, our goal was to investigate the impact of a multimodal exercise protocol on 1) functional outcomes, such as balance, mobility and functional capacity; 2) cognitive performance; 3) QoL; and 4) the modulation of global histone H3 acetylation and BDNF levels in institutionalized older adults.

## **SUBJECTS AND METHODS**

### **Subjects**

The convenience sample included institutionalized older adults living in a long-term facility in Porto Alegre City, south of Brazil. Participants did not receive any form of financial incentive to participate in the survey. Data collection took place from July to August, 2019. The study included individuals age  $\geq 60$  years and ability to walk without using an orthoses. Exclusion criteria were determined as having cognitive impairment (Mini Mental State Exam  $\leq 24$ ), using HDAC inhibitor drugs, presence of neurological diseases, orthopaedic and/or musculoskeletal problems affecting gait, inability to communicate with researchers or not having medical clearance to perform physical activity (flow chart 1).

The Ethics Research Committee of Centro Universitário Metodista-IPA, Brazil approved the current study on June 06, 2019 under the number 3.376.078 and it was also registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials-ReBEC (registration number: RBR-2qkx69). All participants signed written informed before enrollment and all procedures was in conformity with the Declaration of Helsinki.

### **Study design**

This was a quasi-experimental pilot study, and participants served as their own controls. They were submitted to a multimodal exercise protocol (in a group, during 8 weeks, two times weekly, 60 minutes each session), and during this period, they were not engaged in any other type of physical exercise programme.

The functional outcomes and cognitive performance measures were assessed before the beginning of the intervention and at the end of the intervention. To avoid learning effects, the participants were not well-known with the tests that were selected. For the biomarker measurements, participants were submitted to blood collections pre- and post-intervention.

Importantly, the exercise regimen functional tests and blood collections were collected at the same time (2 p.m.–4 p.m.). A blinded researcher to the study measured the analyses.

### **Physical training protocol**

The multimodal protocol used in the current study was based on a previous study (Marmeleira et al., 2018). Specifically, each session was divided into the four following moments: 1) warm-up (5 minutes), with stretching and active upper/lower limb exercises; 2) exercises focused on cardiovascular capacity, strength,

balance/agility and flexibility (25 minutes), which included walking, stationary gait, resistance exercises for the main upper/lower muscle groups, unipodal support with open/closed arms over the chest, anterior/lateral inclination and static stretches; 3) exercises focused on perception and cognition (such as double-task), attention, memory and processing of requested actions (25 minutes), such as walking and naming fruit/colour names, completing previously established circuits, attending to requested verbal commands and memorizing motor/verbal signals; and 4) relaxation and breathing techniques (5 min). A schematic drawing of the protocol is shown in figure 1.

### **Anthropometric data measurement**

#### *Body mass and height*

Body weight was assessed using a digital scale (G-Tech Glass® , Brazil). Height was measured with a maximum 3 m pocket stadiometer with 0.5 cm precision (Cescorf® , Brazil). The participant was instructed to maintain an upright vertical position, with his/her feet parallel and his/her head positioned in the Frankfurt plane.

The body mass index (BMI) was measured using the formula proposed by Quetelet (2009) ( $BMI = \text{weight (kg)}/\text{height (m)}^2$ ), and the parameters were based on data from the World Health Organization (1995). The classification of nutritional status was based on the parameters proposed by Lipschitz (1994) for adults and the elderly.

### **Functional outcomes assessments**

#### *Balance*

The Berg Balance Scale (BBS) was used to evaluate balance and risk of falls. This instrument is composed of 14 tests and depending of the score, the risk of falls is determined: scores < 45 indicate a low to moderate risk of falls while scores < 36 are related with a 100% risk of falls (Miyamoto et al., 2004).

### *Mobility*

The Timed Up and Go (TUG) test evaluated mobility. For this, individuals begin sitting, get up from a chair, walk for 3 metres, turn around, return to the chair and sit again. Periods > 20 seconds to perform the test suggest functional dependence and increased risk for falls (Viccaro et al., 2011).

### **Cognitive performance analysis**

The MMSE was used to assess changes in cognitive status, being applied by the evaluator in a private environment (Folstein et al., 1975).

The questions are grouped into seven categories and score can vary from 0 to 30 points, and the cut-off point is usually adjusted for educational level, which can be 24 for people with schooling over 9 years and 17 for people with less schooling.

### **Quality of life (QoL) evaluation**

To assess QoL, the WHOQOL-BREF questionnaire was used (Castro et al., 2007). The participant had privacy to answer the questionnaire alone, and when necessary, the evaluator helped. This questionnaire consists of 26 items distributed in five domains (general, physical, psychological, social relations and environment), assessing QoL and health. The score for each item ranges from 1 to 5 (Likert type),

with higher values related to better QoL, with the exception of items q3 (physical pain), q4 (treatment) and q26 (negative feelings), where it occurs in the reverse.

### **Sample preparation**

A sample of venous blood (15 mL) was collected and separated in tubes with EDTA for biomarker analysis. The procedures were previously described by Bicalho et al. (1981) and Dani et al. (2020). Briefly, the peripheral blood was used to acquire the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) for epigenetic analysis and plasma for BDNF measurements. The samples were aliquoted and frozen at -20°C.

### **Global H3 histone acetylation levels analysis**

H3 histone acetylation was determined using the commercial kit (Colorimetric Detection, Cat# P-4008 EpiGentek, Madrid, Spain) as previously reported by de Oliveira and colleagues (2020). The Coomassie Blue Method was used to express the protein concentration of each peripheral blood mononuclear cells samples (Bradford, 1976).

### **BDNF levels analysis**

Plasma BDNF levels were determined as previously described by Giacomet and colleagues (2019). Specifically, it was used the ELISA method, from Sigma-Aldrich commercial kit (catalog number RAB0026) according to the manufacturer's instructions. The sample and BDNF-specific standards were added to an ELISA microplate and incubated for 2.5 h at room temperature. Subsequently, the solutions were discarded and the same plate was washed four times with wash buffer (PBS, Tween 20 0.01 %). Afterwards, the secondary antibody bound to biotin was added

and incubated for 1 h at room temperature with gentle agitation. The plate was again washed with wash buffer and streptavidin in solution was added. The plate was incubated at room temperature for 45 min with gentle agitation. The solution was discarded and the plate went through the washing process. Tetramethylbenzidine (TMB) was added, and the solution was incubated for 30 min at room temperature, in light deprivation, with gentle agitation. The stop solution was added and the plate was read in a spectrophotometer at a wavelength of 450 nm. The BDNF plasma levels were expressed as ng/ml.

### **Statistical analysis**

Firstly, the normality of variables was tested with the Shapiro-Wilk test. For the pre- and post-intervention comparison, the paired t-test was used. The SPSS 20.0 software (IBM, Armonk, NY, USA) was used for analysis and the significance level of 5% ( $P < 0.05$ ) was considered.

## **RESULTS**

### **Sample characterization**

Table 1 summarizes the characteristics of participants. The current study included 10 individuals; however, one individual declined to participate and one dropped out due to a stroke. As described in Table 1, the intervention did not alter anthropometric data, such as body mass and BMI.

### **Functionality, cognition and quality of life evaluation**

Regarding the functional outcomes, the intervention was able to improve all variables (Table 2), since higher scores in the BBS ( $P < 0.05$ ), SMW ( $P < 0.05$ ) and

TUG ( $P < 0.05$ ) were observed. As described in Table 2, better cognitive performance after the intervention was also found ( $P < 0.05$ ).

The effect of the intervention on QoL is highlighted in Table 3. A significant improvement in the total score ( $P < 0.05$ ) and in the domains of general health, psychological well-being and environment ( $P < 0.05$ ) were observed.

### **Global histone H3 acetylation and BDNF levels analysis**

Figure 2 illustrates the modulation of global histone H3 acetylation levels in response to the intervention, where the tendency toward an increase of global histone H3 levels was found ( $P = 0.066$ ). Finally, BDNF levels remained unaltered in response to the intervention (Figure 3).

## **DISCUSSION**

The limitations of this study include the short intervention time and the small sample size.

It has been described that older institutionalized individuals have sedentary habits, which can exacerbate the age-related decline in functional clinical status (Volkers et al., 2011). Therefore, strategies to attenuate this response, such as exercise interventions, might be relevant. In this sense, the current study provided evidence that an 8-week multimodal intervention induced significant improvements in physical-motor abilities and QoL in institutionalized older adults. In addition, the intervention was also able to promote better performance in cognitive function, which seems to be partially related to histone hyperacetylation status without changes in BDNF levels. Then, our data showed novel insights into the molecular mechanisms regarding the beneficial effects of multimodal exercise in this population.

Contrary to previous studies conducted with older adults submitted to physical activity protocols reporting improvements on anthropometric data (Bezerra et al., 2018; Bagheri et al., 2020; Rica et al., 2020), no alterations were found either in body mass or BMI after the intervention in the current study. Bezerra et al. (2018) observed important changes in body composition in elderly individuals submitted to an exercise protocol over 8 weeks (three times/week). Similarly, elderly women also showed altered body composition after a concurrent exercise programme over 8 weeks (three times/week). Altogether, these findings suggest that interventions with higher frequency and duration are necessary to improve anthropometric variables in this population.

Deterioration of physical fitness and functional status, in general, represents high risk of frailty, physical disability and loss of independence among the elderly (Mänty et al., 2014). In agreement with other authors (Marmeleira et al., 2017), we provide evidence that it is possible to delay this tendency in response to exercise practice, since we observed better performance in mobility, functional capacity and balance in response to the multimodal intervention.

It has been proposed that cognition exerts a pivotal role in the regulation and control of mobility (Montero-Odasso et al., 2015), since cognitive skills might positively impact the functional and physical abilities due to the increase in information speed velocity and decrease in the reaction time (Schaie, 2006). In fact, some researchers have also indicated a relationship between mobility and cognitive performance in institutionalized older adults (de Oliveira Silva et al., 2019). Accordingly, the intervention was able to positively impact cognitive performance in the current study, which appears to mediate, at least partially, the better functional/motor status results.

Another remarkable point to consider is the improvement in QoL observed after the intervention, a finding that is in line with growing evidence supporting the idea that functional ability and cognition are intrinsically connected with it, since QoL is related to more autonomy and better environmental interaction (Montero-Odasso et al., 2015; Ferrante et al., 2016). Furthermore, agility/dynamic balance seems to be a predictor of health-related QoL in institutionalized older adults (Davis et al., 2015).

This is an expected result, since interventions with physical exercise have shown to be beneficial in improving QoL in the elderly, as well as higher levels of physical activity, which are associated with better QoL (Lok et al., 2017; Arrieta et al., 2018). In this sense, Kekäläinen et al. (2018) evaluated the effect of 9 months of resistance exercise training on QoL, using the WHOQOL-BREF questionnaire in healthy elderly individuals. The authors found significant improvements in the environment, psychological and physical domains after the intervention, corroborating our findings. Therefore, we might suggest that the enhancement in QoL observed is in response to different types of physical exercise programmes (e.g., resistance or multimodal) and that both shorter interventions, such as the protocol, used in the current study (3 months), as well as prolonged programmes, are effective in improving it.

In addition to assessing the effect of exercise on clinical outcomes, we also investigated the modulation of biomarkers in order to elucidate the molecular bases associated with these responses. In this context, experimental studies have revealed that increases in histone acetylation levels might be considered as the possible mechanism underlying exercise-induced memory improvement during the aging process (Lovatell et al., 2013; Cechinel et al., 2016; de Meireles et al., 2016; de Meireles et al., 2019). Besides that, previous evidences have shown that peripheral

blood mononuclear cells (PBMCs) analysis could reflect epigenetic changes, that can be also present in the brain (Gavin and Sharma, 2009) as well as the acetylation levels in PBMCs could be linked with brain injury and neurological dysfunction (Shen et al., 2014). Collectively, our results can be related to these authors, given that the intervention was able to significantly enhance global histone H3 acetylation levels in combination with the better response in cognitive performance.

To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating the effect of exercise on epigenetic modulation in institutionalized older adults. This data is in agreement with several evidences highlighting the capacity of exercise in modulating the epigenome in different populations, which might be linked to the beneficial impact of its practice in several clinical outcomes (Dorneles et al., 2016, 2017; Lavratti et al., 2017; Korb et al., 2018).

Although increased expression of BDNF following exercise has been linked to histone hyperacetylation status (Elsner et al., 2011; Gomez Pinilla et al., 2011), as well as an exercise-mediated BDNF increase being associated with cognitive ability amelioration, no changes in this neurotrophin were found after the intervention in the current study. However, we cannot discard the involvement of epigenetic changes in regulating the expression of other genes associated with cognitive function, including *Arc* (activity-regulated cytoskeletal gene), *zif268* (nerve growth factor inducible-A) and *c-Fos*, which undergo substantial changes during the aging process (de Meireles et al., 2019). Future studies should be developed in order to clarify this issue.

Contrary to our findings reporting the effect of an 8-week protocol, Vedovelli and colleagues (2017) demonstrated that a multimodal physical activity programme over 3 months was able to enhance BDNF levels in healthy older women. Besides, a multimodal physical exercise programme during 16 weeks was effective at reducing

pro-inflammatory cytokines in combination with an increased BDNF levels in elderly individuals with mild cognitive impairment (Nascimento et al., 2014). In this sense, higher levels of BDNF in response to long-term exercise have been previously reported (Ruscheweyh et al., 2011; Lee et al., 2014). Collectively, these findings led us to presume that BDNF changes in response to multimodal exercise protocols in the elderly occur in a dose-dependent way, specifically demanding long-term designs to induce significant increases.

In addition, Lira and colleagues (2020) recently proposed that the volume of work performed by larger muscles might strictly influence BDNF levels augmentation. Then, we could infer that in the present study, the multimodal exercise protocol did not recruit the use of these muscles and therefore did not change BDNF levels.

Furthermore, it is important to consider that exercise-induced modifications in BDNF levels follow a hormetic curve (Ji et al., 2006). Specifically, it was demonstrated higher BDNF up-regulation at the beginning of exercise, which can decrease again to pre-exercise levels. In view of these considerations, it is recommended that future studies could analyse the BDNF modulation in response to the proposed intervention at different time-points in elderly individuals to elucidate this topic.

Finally, it is important to describe that the attendance of participants was highly considerable. Our data corroborate those obtained by Marmeleira and colleagues (2017), who also investigated the impact of a multimodal regimen in institutionalized older adults. In this context, it was previously reported that this kind of protocol, integrating diverse actions that target physical-motor and perceptive cognitive abilities, could increase the level of satisfaction and motivation among older adults, which might contribute to maximize the level of adherence (de Souto Barreto

et al., 2016; Morley et al., 2016). In addition, it is important to note that both studies were characterized as supervised, structured and group-based interventions, supporting the idea that programmes with this profile might show successful results (Lavratti et al., 2017). In fact, regarding institutionalized older adults, physical training interventions carry out in group might be considered most appropriate, because they can contribute to reduce the social isolation usually linked to the long-term effects institution (Molinari, 2002).

We believe that this preliminary findings could encourage future investigations in order to elucidate the precise epigenetic pathways involved to the exercise effects in institutionalized elderly individuals. Specifically, future studies could analyze markers such as global histone H4 acetylation and DNA methylation levels as well as the expression of specific genes. Furthermore, studies with a robust sample could enable verify other issues within this theme including the influence of gender.

## **CONCLUSIONS**

Our study demonstrated that an 8-week multimodal physical activity programme is an important strategy to attenuate and/or ameliorate the decline of functional status (such as functional capacity, mobility, balance) and QoL of institutionalized older adults. In addition, this intervention was able to promote cognitive improvement, which seems to be partially related to histone hyperacetylation status. Therefore, these findings reinforce the importance of encouraging and implementing multimodal physical activity programmes for this population.

**Author contributions:**

Study design: Iasmin Fraga, Adriane Dal Bosco and Viviane Elsner

Statistical and analysis: Iasmin Fraga, Caroline Dani, Adriane Dal Bosco and Viviane Elsner

Biomarker analysis: Daniela Pochmann

Manuscript preparation: Iasmin Fraga and Viviane Elsner

Manuscript editing and review: Iasmin Fraga, Camila Weber, Wériton Baldo Galiano, Lucio Iraci, Mariana Wohlgemuth, Gabriela Morales, Camila Cercato, Juliana Rodriguez, Daniela Pochmann, Caroline Dani and Pérsia Menz

Data acquisition and exercise protocol intervention: Iasmin Fraga, Camila Weber, Wériton Baldo Galiano, Lucio Iraci, Mariana Wohlgemuth, Gabriela Morales, Camila Cercato, Juliana Rodriguez

**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Financial support:** The authors received no funding for the research reported in this paper.

**Institutional review board statement:** The study was approved by the Centro Universitário Metodista-IPA committee on 06 June, 2019 (approval No. 3.376.078).

**Declaration of patient consent:** The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms. In the forms the patients have given their consent for their images and other clinical information to be reported in the journal. The patients understand that their names and initials will not be published and due efforts will be made to conceal their identity, but anonymity cannot be guaranteed.

**Reporting statement:** This study followed the STROBE statement.

**Biostatistics statement:** The statistical methods of this study were reviewed by the biostatistician of Centro Universitário Metodista-IPA, in Brasil.

**REFERENCES**

1. Alfieri FM, Riberto M, Gatz LS, Ribeiro CPC, Lopes JAF, Battistella LR (2012) Comparison of multisensory and strength training for postural control in the elderly. *Clinical interventions in aging* 7:119.
2. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, Iturburu M, Gil SM, Yanguas JJ, et al (2018) Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality

- of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC geriatr.* (Online) 18:80.
3. Bagheri R, Moghadam BH, Church DD, Tinsley GM, Eskandari M, Moghadam BH, et al (2020) The effects of concurrent training order on body composition and serum concentrations of follistatin, myostatin and GDF11 in sarcopenic elderly men. *Exp. gerontol.* 133:110869.
  4. Bathina S, Das UN (2015) Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science: AMS* 11:1164.
  5. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O (2017) Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 12:e0169548.
  6. Bezerra EDS, Moro ARP, Orssatto LBDR, da Silva ME, Willardson JM, Simão R (2018) Muscular performance and body composition changes following multi-joint versus combined multi-and single-joint exercises in aging adults. *Appl. physiol. nutr. metab.* 43:602-608.
  7. Bherer L (2015) Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1337:1-6.
  8. Bicalho HM, Gontijo CM, Nogueira-Machado JA (1981) A simple technique for simultaneous human leukocytes separation. *J. immunol. methods* 40:115-116.
  9. Booth V, Hood V, Kearney F (2016) Interventions incorporating physical and cognitive elements to reduce falls risk in cognitively impaired older adults: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 14:110-135.

10. Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. biochem.* 72:248-254.
11. Castro PC, Tahara N, Rebelatto JR, Driusso P, Aveiro MC, Oishi J (2007) Influência da universidade aberta da terceira idade (UATI) e do programa de revitalização (REVT) sobre a qualidade de vida de adultos de meia-idade e idosos. *Braz. j. phys. ther. (Impr.)* 11:461-467.
12. Cechinel LR, Basso CG, Bertoldi K, Schallenberger B, de Meireles LCF, Siqueira IR (2016). Treadmill exercise induces age and protocol-dependent epigenetic changes in prefrontal cortex of Wistar rats. *Behav. brain res.* 313:82-87.
13. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 39:412-423.
14. da Silva IRV, de Araujo CLP, Dorneles GP, Peres A, Bard AL, Reinaldo G, et al (2017) Exercise-modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study. *Respir. physiol. neurobiol.* 242:89-95.
15. Dani C, Proença IT, Marinho J, Peccin P, da Silva IRV, Nique S, et al (2020) Aquatic exercise program-modulated oxidative stress markers in patients with Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research* 15(11):2067.
16. Davis JC, Bryan S, Best JR, Li LC, Hsu CL, Gomez C, et al (2015) Mobility predicts change in older adults' health-related quality of life: evidence from a Vancouver falls prevention prospective cohort study. *Health qual. life outcomes.* 13:101.

17. de Meireles LCF, Bertoldi K, Cechinel LR, Schallenberger BL, da Silva VK, Schröder N, et al (2016) Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats. *Neurosci. lett.* 634:19-24.
18. de Meireles LCF, Galvão F, Walker DM, Cechinel LR, de Souza Grefenhagen ÁI, Andrade G, et al (2019). Exercise Modalities Improve Aversive Memory and Survival Rate in Aged Rats: Role of Hippocampal Epigenetic Modifications. *Mol. Neurobiol.* 56:8408-8419.
19. De Oliveira GS, Iraci L, Pinheiro GS, Casal MZ, Haas AN, Pochmann D, et al (2020) Effect of exercise and grape juice on epigenetic modulation and functional outcomes in PD: A randomized clinical trial. *Physiol. behav.* 227: 113135.
20. de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Sant'Anna P, Araújo J, Marinho V, et al (2019) Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Maturitas* 126:28-33.
21. de Souto Barreto P, Morley JE, Chodzko-Zajko W, Pitkala KH, Weening-Dijksterhuis E, Rodriguez-Manas L, et al (2016) Recommendations on physical activity and exercise for older adults living in long-term care facilities: a taskforce report. *Journal of the American Medical Directors Association* 17:381-392.
22. Diz JBM, Leopoldino AAO, Moreira BDS, Henschke N, Dias RC, Pereira LSM, et al (2017) Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr. gerontol. int.* 17:5-16.

23. Dorneles GP, Boeira MCR, Schipper LL, Silva IR, Elsner VR, Dal Lago P, et al (2017) Acute strenuous exercise induces an imbalance on histone H4 acetylation/histone deacetylase 2 and increases the proinflammatory profile of PBMC of obese individuals. *Oxidative med. cell. longev.* (Online) 2017.
24. Dorneles GP, da Silva IRV, Korb A, Bertoldi K, Siqueira IR, Elsner VR, et al (2016) High intensity interval exercise enhances the global HDAC activity in PBMC and anti-inflammatory cytokines of overweight-obese subjects. *Obesity Medicine* 2:25-30.
25. Eggenberger P, Schumacher V, Angst M, Theill N, de Bruin ED (2015) Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clinical interventions in aging* 10:1335.
26. Elsner VR, Lovatel GA, Bertoldi K, Vanzella C, Santos FM, Spindler C, et al (2011) Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience* 192:580-587.
27. Ferrante LE, Pisani MA, Murphy TE, Gahbauer EA, Leo-Summers LS, Gill TM (2016) Factors associated with functional recovery among older intensive care unit survivors. *Am. j. respir. crit. care med.* 194:299-307.
28. Figueiredo AI, Cunha JJ, da Silva IRV, Martins LL, Bard A, Reinaldo G, et al (2017) Running-induced functional mobility improvement in the elderly males is driven by enhanced plasma BDNF levels and the modulation of global histone H4 acetylation status. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies* 4.

29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. psychiatr. res.* 12:189-198.
30. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Yamawaki S (2010). Epigenetic regulation of BDNF gene in response to stress. *Psychiatry investigation* 7:251.
31. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al (2011) Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise.
32. Gavin DP, Sharma RP (2009). Chromatin from peripheral blood mononuclear cells as biomarkers for epigenetic abnormalities in schizophrenia. *Cardiovascular psychiatry and neurology* 2009.
33. Giacomet C, Pochmann D, Peccin PK, Boeira MC, Dani C, Peres A, et al (2019) Does a HIIT modulate BDNF levels, and epigenetic and muscle damage markers in postmenopausal obese women?. *Comparative Exercise Physiology* 15:243-251.
34. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G (2011) Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur. j. neurosci.* 33:383-390.
35. Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, et al (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J geriatr. psychiatr. neurol.* 21:166-170.
36. Hsu HC (2015) Trajectories of multimorbidity and impacts on successful aging. *Exp. gerontol.* 66:32-38.

37. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J (2006). Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1067:425-435.
38. Kekäläinen T, Kokko K, Sipilä S, Walker S (2018) Effects of a 9-month resistance training intervention on quality of life, sense of coherence, and depressive symptoms in older adults: randomized controlled trial. *Qual. life res.* 27:455-465.
39. Korb A, Bertoldi K, Lovatelli GA, Delevatti RS, Elsner VR, Meireles LCF, et al (2018) Acute exercise and periodized training in different environments affect histone deacetylase activity and interleukin-10 levels in peripheral blood of patients with type 2 diabetes. *diabetes research and clinical practice* 141:132-139.
40. Lavaratti C, Dorneles G, Pochmann D, Peres A, Bard A, de Lima Schipper L, et al (2017) Exercise-induced modulation of histone H4 acetylation status and cytokines levels in patients with schizophrenia. *Physiol. behav.* 168:84-90.
41. Law LL, Barnett F, Yau MK, Gray MA (2014) Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing res. rev.* 15:61-75.
42. Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, Shin KO, Kim KB, et al (2014). The effects of 12 weeks regular aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory factors in juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. phys. ther. sci.* 26:1199-1204.
43. Lipschitz DA (1994) Screening for nutritional status in the elderly. *Prim. care.* 21:55-67.

44. Lira FS, de Freitas MC, Gerosa-Neto J, Cholewa JM, Rossi FE (2020). Comparison between full-body vs. split-body resistance exercise on the brain-derived neurotrophic factor and immunometabolic response. *J. strength cond. res.* 34:3094-3102.
45. Lok N, Lok S, Canbaz M (2017) The effect of physical activity on depressive symptoms and quality of life among elderly nursing home residents: Randomized controlled trial. *Archives of gerontology and geriatrics* 70:92-98.
46. Lovatell GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, dos Santos Moysés F, Vizuete A, et al (2013) Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol. learn. mem* 101:94-102.
47. Mänty M, Ekman A, Thinggaard M, Christensen K, Avlund K (2014) Indoor mobility-related fatigue and muscle strength in nonagenarians: a prospective longitudinal study. *Aging clin. exp. res.* 26:39-46.
48. Marmeleira J, Galhardas L, Raimundo A (2018) Exercise merging physical and cognitive stimulation improves physical fitness and cognitive functioning in older nursing home residents: a pilot study. *Geriatr. nurs.* 39:303-309.
49. Mathus-Vliegen EM (2012) Obesity and the elderly. *Clinical j. gastroenterology* 46:533-544.
50. Miyamoto ST, Lombardi Júnior I, Berg KO, Ramos LR, Natour J (2004). Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz. j. med. biol. res.* 37:1411-1421.
51. Molinari V (2003) Group therapy in long term care sites. *Clinical gerontologist* 25:13-24.

52. Montero-Odasso M, Bherer L, Studenski S, Gopaul K, Oteng-Amoako A, Woolmore-Goodwin S, et al (2015) Mobility and cognition in seniors. Report from the 2008 Institute of Aging (CIHR) Mobility and Cognition Workshop. *Canadian geriatrics journal* 18:159.
53. Morley JE (2016) High-quality exercise programs are an essential component of nursing home care. *Ann. N. Y. Acad. sci.* 17:373-375.
54. Nascimento CMC, Rodrigues Pereira J, Pires de Andrade L, Garuffi M, Leme Talib L, Vicente Forlenza O, et al (2014) Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Current Alzheimer research (Online)* 11:799-805.
55. O'Bryant SE, Hobson VL, Hall JR, Barber RC, Zhang S, Johnson L, et al (2011) Serum brain-derived neurotrophic factor levels are specifically associated with memory performance among Alzheimer's disease cases. *Dement. geriatr. cogn. disord.* 31:31-36.
56. Pereira C, Baptista F, Cruz-Ferreira A (2016) Role of physical activity, physical fitness, and chronic health conditions on the physical independence of community-dwelling older adults over a 5-year period. *Arch. gerontol. geriatr.* 65:45-53.
57. Pisan Y, Marin JG, Navarro KF (2013) Improving lives: using Microsoft Kinect to predict the loss of balance for elderly users under cognitive load. In *Proceedings of The 9th Australasian conference on interactive entertainment: matters of life and death* 1-4.

58. Quetelet A (2009). University of Minnesota Morris. Internet:  
<http://www.morris.umn.edu/~sungurea/introstat/history/w98/Quetelet.html>  
(accessed 14 June 2020).
59. Rica RL, Shimojo GL, Gomes MC, Alonso AC, Pitta RM, Santa-Rosa FA, et al  
(2020) Effects of a Kinect-based physical training program on body  
composition, functional fitness and depression in institutionalized older adults.  
*Geriatr. gerontol. int.* 20:195-200.
60. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al  
(2011) Physical activity and memory functions: an interventional study.  
*Neurobiol. aging.* 32:1304-1319.
61. Saha RN, Pahan K (2006) HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of  
disconcerted acetylation homeostasis. *Cell Death & Differentiation* 13:539-  
550.
62. Sampaio A, Marques-Aleixo I, Seabra A, Mota J, Marques E, Carvalho J  
(2020) Physical fitness in institutionalized older adults with dementia:  
association with cognition, functional capacity and quality of life. *Aging Clin.  
Exp. Res.* 1-10.
63. Santos GL, Alcântara CC, Silva-Couto MA, García-Salazar LF, Russo TL  
(2016) Decreased brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in  
chronic post-stroke subjects. *J. stroke cerebrovasc. dis.* 25:2968-2974.
64. Schaie KW (2006) *Cognite aging. Technology for Adaptive Aging.*  
Washington, National Academies Press.
65. Scully T (2012) *Demography: To the Limit.* *Nature (Lond.)* 492:S2-S3.

66. Shen J, Han X, Ren H, Sun W, Gu Y, Qiao J, et al (2014). Levels of histone H3 acetylation in peripheral blood mononuclear cells of acute cerebral infarction patients. *Zhonghua Ya Yi Xue Hui Za Zhi.* 94:2123-2128.
67. Vedovelli K, Giacobbo BL, Corrêa MS, Wieck A, de Lima Argimon II, Bromberg E (2017) Multimodal physical activity increases brain-derived neurotrophic factor levels and improves cognition in institutionalized older women. *Geroscience* 39:407-417.
68. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA (2011) Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults?. *J. am. geriatr. soc.* 59:887-892.
69. Volkens KM, Scherder EJ (2011) Impoverished environment, cognition, aging and dementia. *Rev. neurosci.* 22:259-266.
70. Walker MP, LaFerla FM, Oddo SS, Brewer GJ (2013) Reversible epigenetic histone modifications and Bdnf expression in neurons with aging and from a mouse model of Alzheimer's disease. *Age* 35:519-531.
71. World Health Organization (1995) Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee.
72. Yu H, Zhang Z, Shi Y, Bai F, Xie C, Qian Y, et al (2008) Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han. *Prim. care companion J. clin. psychiatry.* 69:1104-1111.

**Table 1.** Participants characteristics pre and post intervention (n=8)

	Before	After
Gender (female/male)	87.5%/12.5%	
Age (years)	73.38±11.28	
Height (meters)	1.57±0.07	
<i>Prevalence of diseases</i>		
Diabetes mellitus	2 (25%)	
SAH	5 (62.5%)	
<i>Katz (score)</i>		
Total independence	7 (87,5%)	
Partial independence	1 (12,5%)	
Body mass (Kg)	69.08±13.29	70.01±13.21
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27.82±4.92	28.17±4.79
Calf circumference (cm)	38.31±3.68	38.00±3.08

Data presented as mean ± standard deviation (numeric data) or relative frequency (categorical data). Paired T test to compare before and after intervention. SAH- Systemic arterial hypertension, BMI-Body Mass Index.

**Table 2.** Functional outcomes pre and post intervention

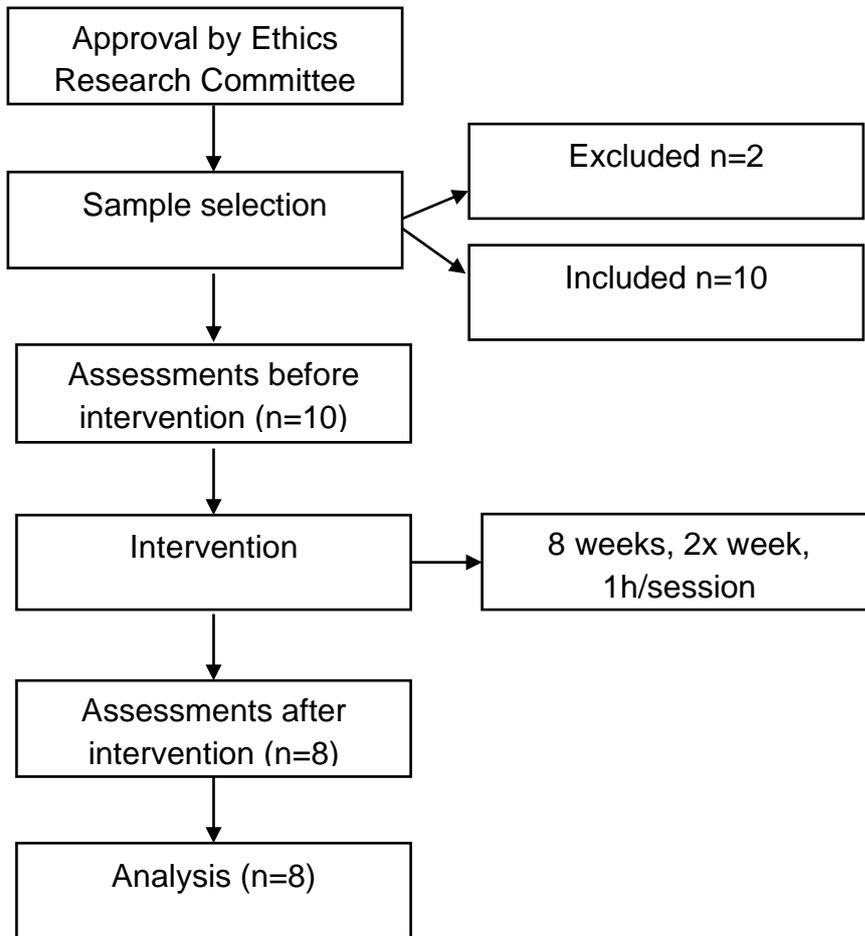
	Before	After
TUG (seconds)	12.14±3.15	10.49±2.77*
SMW (meters)	292.12±96.28	453.37±110.05*
BBS (score)	47.88±4.70	51.63±3.66*
MMSE (score)	18.25±5.06	20.50±6.02*

Data presented as mean ± standard deviation. Paired T test to compare before and after intervention. \*Denote statistical differences from before physical training ( $p < 0.05$ ). TUG-Time up and go; SMW-Six minute walk; MMSE- Mini-Mental State Examination; BBS-Berg Balance Scale.

**Table 3.** Quality of life (QoL) pre and post intervention

	Before	After
Total score	85.88±11.06	95.50±11.31*
General health	6.88±0.99	8.88±1.12*
Physical capacity	22.25±2.31	23.25±2.65
Psychological well-being	20.00±3.89	23.00±2.82*
Social relationships	8.63±2.82	9.25±3.80
Environment	28.13±3.68	31.00±4.78*

Data presented as mean  $\pm$  standard deviation. Paired T test to compare before and after intervention. \*Denote statistical differences from before physical training ( $p < 0.05$ ).

**Flow chart 1.**

**Figure 1.**

Figure 2.

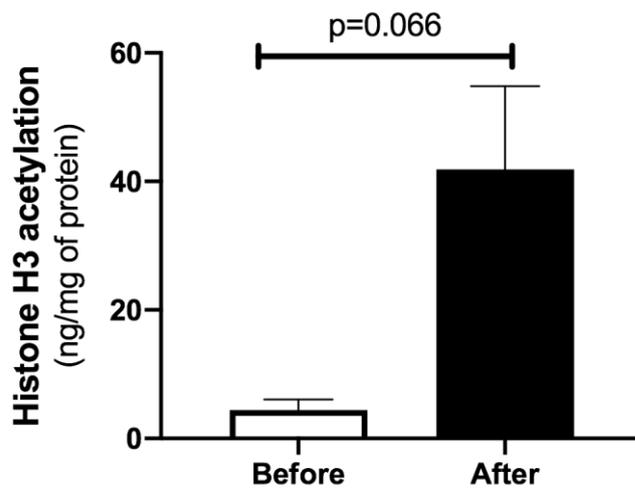
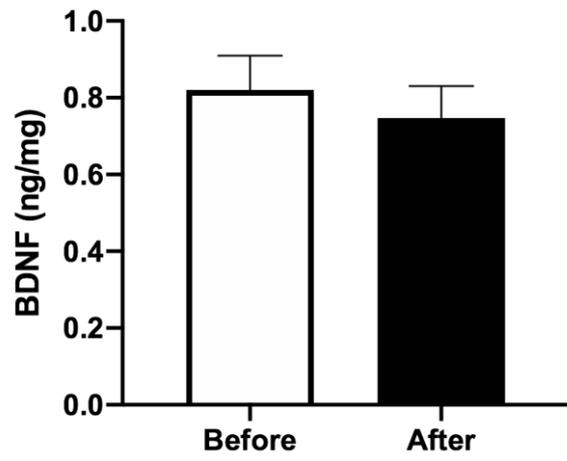


Figure 3.



## List of Legends

**Flow chart 1.** Study procedure.

**Figure 1.** Physical Training Protocol Design.

**Figure 2.** Impact of the multimodal intervention on global histone H3 acetylation levels in PBMCs from institutionalized elderly (n=8). Paired t test was used to compare before and after intervention ( $p=0.066$ ).

**Figure3.** Impact of the multimodal intervention on BDNF levels in institutionalized elderly (n=8). Paired t test was used to compare before and after intervention.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destaca-se a relevância desta pesquisa, sendo pioneira em investigar os efeitos de um protocolo de exercício físico multimodal sobre marcadores epigenéticos e níveis de BDNF em idosos institucionalizados.

Nossos achados sugerem que essa modalidade de intervenção foi benéfica no aprimoramento de desfechos funcionais, tais como equilíbrio, capacidade funcional, risco de quedas, qualidade de vida e melhora da cognição, o que parece estar associado com o status de hiperacetilação da histona H3. Nossos dados corroboram a literatura atual onde o exercício já se mostrou uma estratégia não farmacológica de sucesso capaz de melhorar a maquinaria epigenética e funcionalidade em diferentes populações.

Como limitação, nosso estudo teve o baixo número amostral e um tempo de intervenção curto. Contudo, nossos resultados podem direcionar e incentivar novas pesquisas nesta população com intuito de elucidar detalhes sobre a relação entre as modulações epigenéticas e as respostas funcionais. Esses achados poderão contribuir para que estratégias como esta sejam inseridas nestes locais, promovendo melhor qualidade de vida para estes idosos.

Além deste estudo que faz parte do meu projeto de mestrado, estive envolvida em outras pesquisas que avaliaram os benefícios do exercício físico e consumo de suco de uva integral sobre marcadores epigenéticos e funcionalidade de idosas híidas, resultando na coautoria de dois artigos publicados:

- 1) *“Grape juice consumption-induced physical functional performance improvement alone or combined with therapeutic exercise in elderly women”*, publicado na revista *Comparative Exercise Physiology* (ANEXO A);
- 2) *“The impact of red grape juice (Vitis labrusca) consumption associated with physical training on oxidative stress, inflammatory and epigenetic modulation in healthy elderly women”*, publicado na revista *Physiology & Behavior* (ANEXO B).

Além do impacto científico, destaca-se o valor Social do projeto, pois esta intervenção foi benéfica para os idosos participantes, que se mantiveram mais ativos neste período, puderam ter maior convívio social e interação em grupo ao realizar

uma atividade física orientada por profissionais habilitados, tendo aprimoramento de desfechos clínico funcionais e qualidade de vida. Além disto, demonstrar que estratégias simples e de baixo custo como a que desenvolvemos podem ser implementadas, e dos benefícios, estimula que instituições de longa permanência passem a desenvolver uma estrutura local que possibilite isso. Ainda, esta intervenção foi capaz de proporcionar aos idosos educação em saúde, deixando benefícios que podem seguir mesmo após término das atividades e dando a estes idosos maior autonomia e responsabilidade sobre os cuidados com sua saúde.

Por fim, esse projeto teve uma importância pessoal pois me proporcionou atuar como fisioterapeuta e experimentar a importância de compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos na minha atividade profissional prática. Além disso, me estimulou a estudar um tema completamente novo, me desafiando a aplicar isto na área em que atuo. Esta tarefa foi gratificante, pois conhecimentos no âmbito molecular me proporcionaram atender de forma mais eficaz meus pacientes. Além disso, a resposta positiva dos idosos foi imensamente compensadora. Por fim, o mestrado foi uma oportunidade de me desenvolver como pesquisadora.

## **7 PERSPECTIVAS**

- a) mensurar a acetilação global da histona H4 em PBMCs;
- b) correlacionar os achados moleculares e motores.

## REFERÊNCIAS

ABEL, Jean LeBeau; RISSMAN, Emilie F. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 31, n. 6, p. 382-390, 2013.

ANDREWS, Ryan M. et al. Positive aging expectations are associated with physical activity among urban-dwelling older adults. **The Gerontologist**, v. 57, n. suppl\_2, p. S178-S186, 2017.

BARKER, Andrew; JONES, Roy; JENNISON, Chris. A prevalence study of age-associated memory impairment. **The British journal of psychiatry**, v. 167, n. 5, p. 642-648, 1995.

BATSIIS, John A. et al. Prevalence of weakness and its relationship with limitations based on the Foundations for the National Institutes for Health project: data from the Health and Retirement Study. **European journal of clinical nutrition**, v. 70, n. 10, p. 1168-1173, 2016.

BERSON, Amit et al. Epigenetic regulation in neurodegenerative diseases. **Trends in neurosciences**, v. 41, n. 9, p. 587-598, 2018.

BIRD, Adrian. Perceptions of epigenetics. **Nature**, v. 447, n. 7143, p. 396, 2007.

BISHOP, Nicholas A.; LU, Tao; YANKNER, Bruce A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. **Nature**, v. 464, n. 7288, p. 529-535, 2010.

BROWN, Belinda M. et al. Influence of BDNF Val66Met on the relationship between cardiorespiratory fitness and memory in cognitively normal older adults. **Behavioural brain research**, v. 362, p. 103-108, 2019.

BUCH, Assaf et al. The effect of circuit resistance training, empagliflozin or “vegeterranean diet” on physical and metabolic function in older subjects with type 2 diabetes: a study protocol for a randomized control trial (CEV-65 trial). **BMC geriatrics**, v. 19, n. 1, p. 228, 2019.

BUFFA, Roberto et al. Body composition variations in ageing. **Collegium antropologicum**, v. 35, n. 1, p. 259-265, 2011.

CAMPOS, Maurício de Arruda. **Musculação: diabéticos, osteoporóticos, idosos, crianças, obesos**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Sprint, 2011.

CANCELA, José M. et al. Effects of a long term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. **Journal of science and medicine in sport**, v. 19, n. 4, p. 293-298, 2016.

CARDALDA, Irimia Mollinedo; LÓPEZ, Adriana; CARRAL, Jose María Cancela. The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 83, p. 223-230, 2019.

CASSILHAS, Ricardo C. et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1401-1407, 2007.

CHAO, Moses V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 4, p. 299-309, 2003.

CHEN, Zhe-Yuet al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. **Science**, v. 314, n. 5796, p. 140-143, 2006.

CHODZKO-ZAJKO, Wojtek J. et al. Exercise and physical activity for older adults. **Medicine & science in sports & exercise**, v. 41, n. 7, p. 1510-1530, 2009.

CIANFLONE, Eleonora et al. Adult Cardiac Stem Cell Aging: A Reversible Stochastic Phenomenon?. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

COELHO, Flávia Gomes de Melo et al. Acute aerobic exercise in creases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401-408, 2014.

COLCOMBE, Stan J. et al. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness. **Journal of molecular neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 9-14, 2004.

COSCO, Theodore D.; HOWSE, Kenneth; BRAYNE, Carol. Healthy ageing, resilience and wellbeing. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 26, n. 6, p. 579-583, 2017.

COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in neurosciences**, v. 25, n. 6, p. 295-301, 2002.

COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CUNNINGHAM, Colm et al. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 40, p. 9275-9284, 2005.

DA SILVA, Ivy Reichert Vital et al. Exercise-modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 242, p. 89-95, 2017.

DA SILVEIRA, Fernanda Peres et al. BDNF levels are increased in peripheral blood of middle-aged amateur runners with no changes on histone H4 acetylation levels. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 67, n. 6, p. 681-687, 2017.

DAMASCENA, Karine Gonçalves et al. Functional capacity and obesity reflect the cognitive performance of older adults living in long-term care facilities. **Psychogeriatrics**, v. 17, n. 6, p. 439-445, 2017.

DANI, Caroline et al. The impact of red grape juice (*Vitis labrusca*) consumption associated with physical training on oxidative stress, inflammatory and epigenetic modulation in healthy elderly women. **Physiology & Behavior**, p. 113215, 2020.

DASKALAKI, Maria G.; TSATSANIS, Christos; KAMPRANIS, Sotirios C. Histone methylation and acetylation in macrophages as a mechanism for regulation of inflammatory responses. **Journal of cellular physiology**, v. 233, n. 9, p. 6495-6507, 2018.

DE MEDEIROS, Mariana Marinho Davino et al. Does the institutionalization influence elderly's quality of life? A systematic review and meta-analysis. **BMC geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 44, 2020.

DE MEIRELES, Louisiana Carolina Ferreira et al. Treadmill exercise alters histone acetylation differently in rats exposed or not exposed to aversive learning context. **Neurobiology of learning and memory**, v. 116, p. 193-196, 2014.

DE OLIVEIRA, Grazielle Silva et al.

Effect of exercise and grape juice on epigenetic modulation and functional outcomes in PD: A randomized clinical trial. **Physiology & Behavior**, v. 227, p. 113-135, 2020.

DENHAM, Joshua et al. Changes in the leukocyte methylome and its effect on cardiovascular-related genes after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 4, p. 475-488, 2014.

DENHAM, Joshua et al. Epigenetic changes in leukocytes after 8 weeks of resistance exercise training. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 6, p. 1245-1253, 2016.

DENHAM, Joshua et al. Genome-wide sperm DNA methylation changes after 3 months of exercise training in humans. **Epigenomics**, v. 7, n. 5, p. 717-731, 2015.

DIAS, Beatriz Bastos et al. Aplicação da Escala de Equilíbrio de Berg para verificação do equilíbrio de idosos em diferentes fases do envelhecimento. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 6, n. 2, 2010.

DORNELES, Gilson P. et al. Acute strenuous exercise induces an imbalance on histone H4 acetylation/histone deacetylase 2 and increases the proinflammatory profile of PBMC of obese individuals. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, 2017.

DORNELES, Gilson Pires et al. High intensity interval exercise enhances the global HDAC activity in PBMC and anti-inflammatory cytokines of overweight-obese subjects. **Obesity Medicine**, v. 2, p. 25-30, 2016.

DUCA, Giovâni Firpo Del et al. Indicadores da institucionalização de idosos: estudo de casos e controles. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 147-153, 2012.

ELSNER, Viviane R.; SIQUEIRA, Ionara R. **Epigenética aplicada à saúde e à doença: princípios fundamentais baseados em evidências atuais**. Porto Alegre: Editora Universitária Metodista IPA, 2016.

ELSNER, Viviane Rostirola et al. Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. **Experimental gerontology**, v. 48, n. 2, p. 136-139, 2013.

ELSNER, Viviane Rostirola et al. Therapeutic effectiveness of a single exercise session combined with WalkAide functional electrical stimulation in post-stroke patients: a crossover design study. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 5, p. 805-812, 2020.

ENRIGHT, Paul L. The six-minute walk test. **Respiratory care**, v. 48, n. 8, p. 783-785, 2003.

ERICKSON, Kirk I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

EWGSOP (The European Working Group on Sarcopenia in Older People). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v.39, p. 412–423, 2010.

FEIL, Robert; FRAGA, Mario F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. **Nature reviews genetics**, v. 13, n. 2, p. 97-109, 2012.

FERIOLI, Martina et al. Role of physical exercise in the regulation of epigenetic mechanisms in inflammation, cancer, neurodegenerative diseases, and aging process. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 9, p. 14852-14864, 2019.

FERNANDES, Jansen; ARIDA, Ricardo Mario; GOMEZ-PINILLA, Fernando. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 443-456, 2017.

FERREIRA, Cristiane Batisti et al. Effects of a 12-Week Exercise Training Program on Physical Function in Institutionalized Frail Elderly. **Journal of aging research**, v. 2018, 2018.

FIGUEIREDO, Aneliselneu et al. Running-induced Functional Mobility Improvement in the Elderly Males is Driven by Enhanced Plasma BDNF Levels and the Modulation of Global Histone H4 Acetylation Status. **Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies**, v. 4, n. 3, 2017.

FREITAS et al. Sarcopenia e estado nutricional de idosos: uma revisão da literatura. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 22, n.1, p. 09-13, 2015.

FRIEDMAN, Wilma J. Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis. **The Neuroscientist**, v. 16, n. 3, p. 244-252, 2010.

GAVASSO, William César; BELTRAME, Vilma. Functional capacity and reported morbidities: a comparative analysis in the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 3, p. 398-408, 2017.

GIACOMET, C. et al. Does a HIIT modulate BDNF levels, and epigenetic and muscle damage markers in postmenopausal obese women?. **Comparative Exercise**

**Physiology**, v. 15, n. 4, p. 243-251, 2019.

GILANI, Neda; HAGHSHENAS, Rouhollah; ESMAEILI, Mahmoud. Application of multivariate longitudinal models in SIRT6, FBS, and BMI analysis of the elderly. **The**

**Aging Male**, v. 22, n. 4, p. 260-265, 2018.

GOLDHARDT, Melissa Grigol et al. Does a single bout of exercise impacts BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients?. **Functional**

**Neurology**, v. 34, n. 3, p. 158-166, 2019.

GOMEZ-PINILLA, Fernando et al. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. **European Journal of**

**Neuroscience**, v. 33, n. 3, p. 383-390, 2011.

GOMEZ-PINILLA, Fernando; HILLMAN, Charles. The influence of exercise on cognitive abilities. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 1, p. 403-428, 2013.

GRACIANO, Pâmela Avila et al. Força do aperto de mão: valores de referência para indivíduos saudáveis. **Ver Bras Nutr Clin**, v. 29, n. 1, p. 63-7, 2014.

GREER, Eric L.; SHI, Yang. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 5, p. 343-357, 2012.

GUO, Qi et al. miR-23a/b regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells. **Bone research**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2016.

GUPTA, Swati et al. Histone methylation regulates memory formation. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 10, p. 3589-3599, 2010.

GURĂU, Felicia et al. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy aging. **Ageing research reviews**, v. 46, p. 14-31, 2018.

HEYN, P. C.; JOHNSONS, K. E.; KRAMER, Arthur F. Endurance and strength training outcomes on cognitively impaired and cognitively intact older adults: a meta-analysis. **The Journal of Nutrition Health and Aging**, v. 12, n. 6, p. 401-409, 2008.

HORSBURGH, Steven et al. Exercise-conditioned plasma attenuates nuclear concentrations of DNA methyltransferase 3B in human peripheral blood mononuclear cells. **Physiological reports**, v. 3, n. 12, p. e12621, 2015.

HUANG, Boyue et al. Inhibition of histone acetyltransferase GCN5 extends lifespan in both yeast and human cell lines. **Ageing Cell**, p. e13129, 2020.

HUNTER, Sandra K.; PEREIRA, Hugo M.; KEENAN, Kevin G. The aging neuromuscular system and motor performance. **Journal of applied physiology**, v. 121, n. 4, p. 982-995, 2016.

IERACI, Alessandro et al. Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. **Hippocampus**, v. 25, n. 11, p. 1380-1392, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Diretoria de Pesquisas. **Coordenação de População e Indicadores Sociais**. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Rio Grande do Sul por sexo e idade para o período 2010-2060. Atualizado em 06 abr.

2020. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/pesquisa/53/49645>. Acesso em: 14 abr. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Estatísticas sociais**, 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 14 abr. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Estatísticas sociais**, 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/26104-em-2018-expectativa-de-vida-era-de-76-3-anos>. Acesso em: 14 abr. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Sinopse do Censo Demográfico**, 2010. Disponível em: [https://sci-hub.tw/http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default\\_sinopse.shtm](https://sci-hub.tw/http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default_sinopse.shtm). Acesso em: 26 maio 2020.

INTLEKOFER, Karlie A. et al. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 10, p. 2027-2034, 2013.

INTLEKOFER, Karlie A.; COTMAN, Carl W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of disease**, v. 57, p. 47-55, 2013.

JANSSEN, Ian; HEYMSFIELD, Steven B.; ROSS, Robert. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment

and physical disability. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 5, p. 889-896, 2002.

JING, Dian et al. The role of microRNAs in bone remodeling. **International journal of oral science**, v. 7, n. 3, p. 131-143, 2015.

JIRTLE, Randy L.; SKINNER, Michael K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. **Nature reviews genetics**, v. 8, n. 4, p. 253-262, 2007.

JONES, Sheena et al. Prevalence of, and factors associated with, problem behaviors in adults with intellectual disabilities. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 196, n. 9, p. 678-686, 2008.

KAGAWA, Carlos Alexandre; CORRENTE, José Eduardo. Análise da capacidade funcional em idosos do município de Avaré-SP: fatores associados. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 577-586, 2015.

KARLSSON, Magnus K. et al. Prevention of falls in the elderly: A review. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 41, p. 442-454, 2013.

KHAN, Omar; LA THANGUE, Nicholas B. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. **Nature Clinical Practice Oncology**, v. 5, n. 12, p. 714-726, 2008.

KLEIN, Anders B. et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 3, p. 347-353, 2011.

KONOPKA, Witold; SCHÜTZ, Günther; KACZMAREK, Leszek. The microRNA contribution to learning and memory. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 5, p. 468-474, 2011.

KORB, Arthiese et al. Acute exercise and periodized training in different environments affect histone deacetylase activity and interleukin-10 levels in peripheral blood of patients with type 2 diabetes. **diabetes research and clinical practice**, v. 141, p. 132-139, 2018.

KOUZARIDES, Tony. Chromatin modifications and their function. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 693-705, 2007.

KURDISTANI, Siavash K.; GRUNSTEIN, Michael. Histone acetylation and deacetylation in yeast. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 4, n. 4, p. 276-284, 2003.

KWAK, Cheol-Jin; KIM, You Lim; LEE, Suk Min. Effects of elastic-band resistance exercise on balance, mobility and gait function, flexibility and fall efficacy in elderly people. **Journal of physical therapy science**, v. 28, n. 11, p. 3189-3196, 2016.

LAKER, Rhianna C. et al. Exercise prevents maternal high-fat diet–induced hypermethylation of the Pgc-1 $\alpha$  gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. **Diabetes**, v. 63, n. 5, p. 1605-1611, 2014.

LANDI, Francesco et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 1, p. 48-55, 2012.

LARSSON, L. Histochemical characteristics of human skeletal muscle during aging. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 117, n. 3, p. 469-471, 1983.

LAVRATTI, Caroline et al. Exercise-induced modulation of histone H4 acetylation status and cytokines levels in patients with schizophrenia. **Physiology & behavior**, v. 168, p. 84-90, 2017.

LEE, Ramee et al. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. **Science**, v. 294, n. 5548, p. 1945-1948, 2001.

LEE, Tae Wha; KO, Il Sun; LEE, Kyung Ja. Health promotion behaviors and quality of life among community-dwelling elderly in Korea: A cross-sectional survey. **International journal of nursing studies**, v. 43, n. 3, p. 293-300, 2006.

LEI, Hong et al. De novo DNA cytosine methyltransferase activities in mouse embryonic stem cells. **Development**, v. 122, n. 10, p. 3195-3205, 1996.

LESSMANN, Volkmar; GOTTMANN, Kurt; MALCANGIO, Marzia. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in neurobiology**, v. 69, n. 5, p. 341-374, 2003.

LI, Xiang et al. Exercise enhances the expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus accompanied by epigenetic alterations in senescence-accelerated mice prone 8. **Neuroscience letters**, v. 706, p. 176-181, 2019.

LIMA, Dartel Ferrari; LUIZ, Olinda do Carmo. Atividade física na promoção da saúde: uma avaliação das diretrizes. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 36, n. 2, p. 57-66, 2015.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria; GIATTI, Luana. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na

Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 735-743, 2003.

LINI, Ezequiel Vitório; PORTELLA, Marilene Rodrigues; DORING, Marlene. Fatores associados à institucionalização de idosos: estudo caso-controle. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 6, p. 1004-1014, 2016.

LINO, Valéria Teresa Saraiva et al. Cross-cultural adaptation of the independence in activities of daily living index (Katz Index). **Cadernos de saúde pública**, v. 24, n. 1, p. 103-112, 2008.

LISTA, Ilaria; SORRENTINO, Giuseppe. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 30, n. 4, p. 493-503, 2010.

LOVATEL, Gisele Agustini et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuro inflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. **Neurobiology of learning and memory**, v. 101, p. 94-102, 2013.

LUO, Xiao-Guang; DING, Jian-Qing; CHEN, Sheng-Di. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. **Molecular neurodegeneration**, v. 5, n. 1, p. 12, 2010.

LUPO, Giuseppe et al. Molecular Signatures of the Aging Brain: Finding the Links Between Genes and Phenotypes. **Neuro therapeutics**, p. 1-11, 2019.

MANINI, Todd M.; CLARK, Brian C. Dynapenia and aging: an update. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 1, p. 28-40, 2012.

MARMELEIRA, José; GALHARDAS, Luís; RAIMUNDO, Armando. Exercise merging physical and cognitive stimulation improves physical fitness and cognitive functioning in older nursing home residents: a pilot study. **Geriatric Nursing**, v. 39, n. 3, p. 303-309, 2018.

MAZZEO, Robert S. et al. ACSM position stand: exercise and physical activity for older adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 30, n. 6, p. 992-1008, 1998.

MCPHEE, Jamie S. et al. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. **Biogerontology**, v. 17, n. 3, p. 567-580, 2016.

MCPHERSON, Nicole O. et al. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 308, n. 9, p. E805-E821, 2015.

MEZUK, Briana et al. Depression and frailty in later life: a synthetic review. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 27, n. 9, p. 879-892, 2012.

MOLINARI, Victor. Group therapy in long term care sites. **Clinical gerontologist**, v. 25, n. 1-2, p. 13-24, 2003.

MOREIRA, Natália Boneti et al. Multisensory exercise programme improves cognition and functionality in institutionalized older adults: A randomized control trial. **Physiotherapy Research International**, v. 23, n. 2, p. e1708, 2018.

NAJAFI, Zohre et al. A comparison of the effect of education through video versus demonstration on fear of falling in nursing home residents of Mashhad, Iran. **Iranian journal of nursing and midwifery research**, v. 22, n. 3, p. 195, 2017.

NEWSOM, Jason T.; SCHULZ, Richard. Social support as a mediator in the relation between functional status and quality of life in older adults. **Psychology and aging**, v. 11, n. 1, p. 34, 1996.

NUZUM, Hallie et al. Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia. **Behavioural Neurology**, v. 2020, 2020.

OLIVEIRA, Antonio Ricardo Catunda et al. Recomendações para prática de atividade física e redução do comportamento sedentário. **Conselho Regional de Educação Física da 4ª Região – CREF4/SP**, 2019.

OLSON, Sharon L.; CHEN, Shu-Shi; WANG, Ching-Yi. Effect of a home exercise program on dynamic balance in elderly with a history of falls. **Journal of aging and physical activity**, v. 19, n. 4, p. 291-305, 2011.

ONS. General health (General lifestyle survey overview—a report on the 2011 general lifestyle survey), 2013. Office for National Statistics (UK). Disponível em: [http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171776\\_302351.pdf](http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171776_302351.pdf). Acesso em: 14 abr. 2020.

PAL, Sangita; TYLER, Jessica K. Epigenetics and aging. **Science advances**, v. 2, n. 7, p. e1600584, 2016.

PAN, Weihong et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553-1561, 1998.

PARK, Jan-Sung; CHOI, Eun-Young; HWANG, Tae-Yeun. The effects of strengthening leg muscular strength on the elderly's walking and balance ability. **Journal of Korean Physical Therapy**, v. 14, n. 2, p. 133-144, 2002.

- PARKHURST, Christopher N. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1596-1609, 2013.
- PATTERSON, Susan L. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 $\beta$ , BDNF and synaptic plasticity. **Neuropharmacology**, v. 96, p. 11-18, 2015.
- PELEG, Shahaf et al. The metabolic impact on histone acetylation and transcription in ageing. **Trends in biochemical sciences**, v. 41, n. 8, p. 700-711, 2016.
- PEREIRA, Catarina et al. Effects of a 10-week multimodal exercise program on physical and cognitive function of nursing home residents: a psychomotor intervention pilot study. **Aging clinical and experimental research**, v. 30, n. 5, p. 471-479, 2018.
- PEREIRA, Daniella Christiane Leite; LIMA, Sônia Maria Rolim Rosa. Prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres após a menopausa. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v.60, p.1-6, 2015.
- PEREIRA, Telmo et al. Exercise, ageing and cognitive function-Effects of a personalized physical exercise program in the cognitive function of older adults. **Physiology & behavior**, v. 202, p. 8-13, 2019.
- PROBST, Aline V.; DUNLEAVY, Elaine; ALMOUZNI, Geneviève. Epigenetic inheritance during the cell cycle. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 10, n. 3, p. 192-206, 2009.

QUITTAN, Michael. Aspects of physical medicine and rehabilitation in the treatment of deconditioned patients in the acute care setting: the role of skeletal muscle. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 166, n. 1-2, p. 28-38, 2016.

RAO, Li-Jia et al. TET1 knockdown inhibits the odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells. **International journal of oral science**, v. 8, n. 2, p. 110-116, 2016.

REIK, Wolf; KELSEY, Gavin; WALTER, Jörn. Dissecting de novo methylation. **Nature genetics**, v. 23, n. 4, p. 380-382, 1999.

RICA, Roberta L. et al. Effects of a Kinect-based physical training program on body composition, functional fitness and depression in institutionalized older adults. **Geriatrics & Gerontology International**, 2020.

RICCIARDI, G. B. et al. Effects of Qigong practice in quality of life, fatigue, sleep, pain and epigenetic biomarkers in adult women with fibromyalgia. **Comparative Exercise Physiology**, p. 1-8, 2020.

ROBSON-ANSLEY, P. J. et al. Dynamic changes in dna methylation status in peripheral blood Mononuclear cells following an acute bout of exercise: potential impact of exercise-induced elevations in interleukin-6 concentration. **J. Biol. Regul. Homeost. Agents**, v. 28, p. 407-417, 2014.

RODRIGUES, Lynden et al. Effects of an 8-week training cessation period on cognition and functional capacity in older adults. **Experimental Gerontology**, p. 110890, 2020.

RÖSCH, Harald et al. The neurotrophin receptor p75NTR modulates long-term depression and regulates the expression of AMPA receptor subunits in the

hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 20, p. 7362-7367, 2005.

SAAB, Bechara J.; MANSUY, Isabelle M. Neuro epigenetics of memory formation and impairment: the role of microRNAs. **Neuropharmacology**, v. 80, p. 61-69, 2014.

SAHA, R. N.; PAHAN, K. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis. **Cell death and differentiation**, v. 13, n. 4, p. 539, 2006.

SAHIN, Ulku K. et al. Effect of low-intensity versus high-intensity resistance training on the functioning of the institutionalized frail elderly. **International journal of rehabilitation research**, v. 41, n. 3, p. 211-217, 2018.

SAMPAIO, A. et al. Physical fitness in institutionalized older adults with dementia: association with cognition, functional capacity and quality of life. **Aging Clinical and Experimental Research**, p. 1-10, 2020.

SANT'ANNA, Gabriela dos Santos et al. Histone deacetylase activity is altered in brain areas from aged rats. **Neuroscience letters**, v. 556, p. 152-154, 2013.

SCHENK, Alexander et al. Impact of Acute Aerobic Exercise on Genome-Wide DNA-Methylation in Natural Killer Cells—A Pilot Study. **Genes**, v. 10, n. 5, p. 380, 2019.

SILVA, Tatiana Alves de Araujo et al. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 6, p. 391-397, 2006.

SLEIMAN, Sama F. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. **Elife**, v. 5, p. e15092, 2016.

SOARES, Maria Raquel; PEREIRA, Carlos Alberto de Castro. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 37, n. 5, p. 576-583, 2011.

SOUSA, Kamilla Tavares de et al. Baixo peso e dependência funcional em idosos institucionalizados de Uberlândia (MG), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 3513-3520, 2014.

STRAHL, Brian D.; ALLIS, C. David. The language of covalent histone modifications. **Nature**, v. 403, n. 6765, p. 41-45, 2000.

STREIT, Wolfgang J. Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date?. **Trends in neurosciences**, v. 29, n. 9, p. 506-510, 2006.

STUCK, Andreas E. et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. **Social science & medicine**, v. 48, n. 4, p. 445-469, 1999.

TANIMOTO, Yoshimi et al. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 55, n. 2, p. e9-e13, 2012.

TENG, Henry K. et al. Pro BDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 22, p. 5455-5463, 2005.

URZI, Felicita et al. Effects of Elastic Resistance Training on Functional Performance and Myokines in Older Women—A Randomized Controlled Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 20, n. 7, p. 830-834. e2, 2019.

VANLEERBERGHE, Patricia et al. The quality of life of older people aging in place: a literature review. **Quality of Life Research**, v. 26, n. 11, p. 2899-2907, 2017.

VERSCHOOR, Chris P. et al. The relation between DNA methylation patterns and serum cytokine levels in community-dwelling adults: a preliminary study. **BMC genetics**, v. 18, n. 1, p. 57, 2017.

VOLOSIN, Marta et al. Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 29, p. 7756-7766, 2006.

WAGGONER, Darrel. Mechanisms of disease: epigenesis. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, 2007. p. 7-14.

WALLMANN, Harvey et al. Administration of an exercise regimen in assisted-living facilities to improve balance and activities of daily living: A pilot study. **Home Health Care Management & Practice**, v. 21, n. 6, p. 419-426, 2009.

WALSH, Erin I. et al. Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: a review of associations and dosage. **Ageing Research Reviews**, p. 101044, 2020.

WANG, Wenyuan; KWON, Ester J.; TSAI, Li-Huei. MicroRNAs in learning, memory, and neurological diseases. **Learning & Memory**, v. 19, n. 9, p. 359-368, 2012.

- WANG, Yuan; YUAN, Quan; XIE, Liang. Histone modifications in aging: the underlying mechanisms and implications. **Current stem cell research & therapy**, v. 13, n. 2, p. 125-135, 2018.
- WANG, Zi-Ying; QIN, Wen; YI, Fan. Targeting histone deacetylases: perspectives for epigenetic-based therapy in cardio-cerebrovascular disease. **Journal of geriatric cardiology: JGC**, v. 12, n. 2, p. 153, 2015.
- WATI, Dwi Nurviyandari Kusuma; SAHAR, Junaiti; REKAWATI, ETTY. Effectiveness of Lafiska exercise on risk of fall, balance, and health status in the elderly. **Enfermeria clinica**, v. 28, p. 337-342, 2018.
- WOO, Newton H. et al. Activation of p75 NTR by pro BDNF facilitates hippocampal long-term depression. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 8, p. 1069-1077, 2005.
- World Health Organization – WHO. Active aging: a health politic. Brasilia: Pan American Health Organization, 2015.
- YAFFE, Kristine et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. **Neurology**, v. 72, n. 23, p. 2029-2035, 2009.
- YOO, Christine B.; JONES, Peter A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. **Nature reviews Drug discovery**, v. 5, n. 1, p. 37-50, 2006.
- YOON, Sung Sug Sarah et al. Trends in the prevalence of coronary heart disease in the US: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2012. **American journal of preventive medicine**, v. 51, n. 4, p. 437-445, 2016.
- YOSHIHARA, Toshinori et al. Age-related changes in histone modification in rat gastrocnemius muscle. **Experimental gerontology**, v. 125, p. 110658, 2019.

ZHANG, Xinwen et al. The biology of aging and cancer: frailty, inflammation, and immunity. **The Cancer Journal**, v. 23, n. 4, p. 201-205, 2017.

ZIMMER, Philipp et al. Exercise-induced natural killer cell activation is driven by epigenetic modifications. **International journal of sports medicine**, v. 36, n. 06, p. 510-515, 2015.

ZIMMER, Philipp et al. Impact of exercise on pro inflammatory cytokine levels and epigenetic modulations of tumor-competitive lymphocytes in non-hodgkin-lymphoma patients-randomized controlled trial. **European journal of haematology**, v. 93, n. 6, p. 527-532, 2014.

## ANEXO A – COAUTORIA DE ARTIGO

*Comparative Exercise Physiology*, 2019; 15 (2): 95-104



## Grape juice consumption-induced physical functional performance improvement alone or combined with therapeutic exercise in elderly women

L. Bassôa<sup>1\*</sup>, L. Trevizol<sup>1\*</sup>, I. Fraga<sup>1</sup>, N.C. Martins<sup>2</sup>, F. Variani<sup>1</sup>, D. Pochmann<sup>2</sup>, C. Dani<sup>2\*</sup> and V.R. Elsner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Metodista-IPA, Rua Coronel Joaquim Pedro Salgado 80, Rio Branco, Porto Alegre, RS, CEP 90420-060, Brasil; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista-IPA, Rua Coronel Joaquim Pedro Salgado 80, Rio Branco, Porto Alegre, RS, CEP 90420-060, Brasil; [carolinedani@yahoo.com.br](mailto:carolinedani@yahoo.com.br); \*these authors contributed equally to this work

Received: 8 February 2019 / Accepted: 13 May 2019  
© 2019 Wageningen Academic Publishers

### RESEARCH ARTICLE

#### Abstract

This study aimed to examine the effects of grape juice consumption during 4 weeks alone or combined with a therapeutic exercise protocol on quality of life (SF-36), handgrip strength (dynamometry) and physical function performance evaluated through Berg Balance Scale (BBS), Timed Up and Go, Six-Minute Walk Test (6MWT) in elderly women. Nineteen healthy elderly women were distributed in Grape Juice Group (GJG, n=9) and Grape Juice + Exercise Group (GJEG, n=10). A significant improvement in handgrip strength and BBS were observed in GJG. Both groups showed increased values in 6MWT and the quality of life was significantly improved after intervention in GJEG. Daily grape juice consumption is able to improve some physical functional parameters in elderly women; however, when in combination with therapeutic exercise intervention may provide a more effective strategy to positively affect the quality of life.

**Keywords:** physical functional performance, therapeutic exercise, grape juice, elderly women

#### 1. Introduction

The aging process is characterised by an important loss of muscle mass, strength and function which might exert a negative impact on whole-body metabolism (Chabi *et al.*, 2008; Conley *et al.*, 2000; Hollmann *et al.*, 2007). This condition, namely muscle aging or sarcopenia, is considered one of the main factors of frailty during aging and might justify why the elderly adopts a sedentary behaviour (Boncompagni *et al.*, 2006; Rikli and Jones, 2013; Ritchie *et al.*, 2005; Ryall *et al.*, 2008).

However, it is known that the maintenance of muscle performance is crucial to increase independence and quality of life among elderly. Therefore, research focused on preventive and therapeutic strategies aimed to reduce the impact of sarcopenia and improve physical functional performance should be prioritised. In this context, the regular exercise practice is considered an interesting tool capable of improving strength, flexibility, motor control, muscle resistance (Barker *et al.*, 2014; Geremia *et al.*, 2015),

functional capacity (Bertoli *et al.*, 2017) and quality of life in elderly (Leopoldino *et al.*, 2013; Vieira *et al.*, 2013).

In addition to exercise practice, emerging evidences have been also pointed out that specific diets and nutritional bioactive compounds can prevent sarcopenia (Sanchis-Gomar *et al.*, 2014) and ameliorate the age-related decline in physical and functional performance (Lopez-Lluch and Navas, 2016). In a model of sarcopenia in rats, the authors observed that epigallocatechin-3-gallate consumption, the most abundant catechin in green tea, was able to preserve muscle mass (Meador *et al.*, 2015). Also, 15 days of epicatechin administration, a kind of polyphenol, improved exercise capacity secondary to increases in skeletal muscle capillarity, mitochondrial volume density and isolated muscle contractile function in healthy middle-aged mice (Nogueira *et al.*, 2016). Similarly, improvements in motor function were also reported following chronic grape juice consumption in aged rats (Shukitt-Hale *et al.*, 2015), and these results could be explained by the catechins content in both grape juice and green tea. Grape juice is an

## ANEXO B – COAUTORIA DE ARTIGO



## The impact of red grape juice (*Vitis labrusca*) consumption associated with physical training on oxidative stress, inflammatory and epigenetic modulation in healthy elderly women

Caroline Dani<sup>a,\*</sup>, Karen Moura Dias<sup>a</sup>, Lucieli Trevizol<sup>b</sup>, Luisa Bassôa<sup>b</sup>, Iasmin Fraga<sup>c</sup>, Isabel Cristina Teixeira Proença<sup>a</sup>, Daniela Pochmann<sup>a</sup>, Viviane Rostirola Elsner<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista-IPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Metodista-IPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Aging; Physical exercise  
Red grape juice  
Epigenetics; Inflammation  
Oxidative stress

### ABSTRACT

The imbalance of epigenetic, oxidative stress and inflammatory markers is associated with the aging pathophysiology. Then, the influence of bioactive nutritional compounds and physical training on these biomarkers has been studied, although the combination of both strategies has been not investigated. Therefore, our aim was to verify the effect of the association of physical training with red grape juice (*Vitis labrusca*) consumption on global histone acetylation H3 and H4 levels, oxidative stress markers and interleukin 6 (IL-6) levels in peripheral blood of healthy elderly women. This double-blind randomized clinical study consisted of 29 volunteers, aged 59 years and over, divided into three groups: grape juice group (GJG,  $n = 9$ ); placebo and exercise group (PLEG,  $n = 10$ ) and grape juice and exercise group (GJEG,  $n = 10$ ). During 1 month, GJG consumed 400 ml of grape juice per day (integral and conventional), while the PLEG and GJEG groups, besides consuming juice or placebo were submitted to a concurrent physical training protocol (two times per week, 60 min / session). The volunteers were submitted to blood collections before and after the intervention for the biomarkers analysis, e.g. IL-6, histone acetylation H3 and H4, lipid oxidative damage (TBARS), proteins (Carbonyl), non-enzymatic antioxidant defense (Sulfhydryl groups) and activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase). There were no statistically significant differences in the global levels of histone acetylation H3 and H4 post intervention compared to the basal period as well and between groups were found. However, PLEG and GJEG showed a remarkable reduction on IL-6 levels after intervention. We also observed an increase in Carbonyl levels, SOD activities and Sulfhydryl levels comparing before and after intervention. Considering the interaction of time and groups, a significant increase in Sulfhydryl levels only in GJG was found. The physical training protocol associated or not with grape juice consumption showed anti-inflammatory effects and an influence in the antioxidant defenses (non enzymatic and enzymatic) in elderly women. However in grape juice group, without exercise, we observed an increase in non enzymatic antioxidant defense, what could be attributed to the polyphenols content. These responses seem not to be involved with histone acetylation status.

### 1. Introduction

According to World Health Organization (2015), the elderly population has been increasing over the years [1]. This is important information since aging is a progressive and irreversible process, where there is a decline of all systems, making the individuals susceptible to several functional and physiological alterations that impact directly negatively

in the functionality and quality of life this population [2].

The aging was been associated with a decline in the ability to maintain homeostasis, triggers mitochondrial dysfunction favoring oxidative stress and inflammatory processes, which increase the risk of developing pathologies [3,4]. Oxidative stress occurs when there is an imbalance between reactive species and antioxidant defenses, which results in cellular damage [5,6]. It is known that the elderly population

\* Corresponding author: Caroline Dani, Programa de Pós Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista-IPA, Rua Coronel Joaquim Pedro Salgado, 80 - Rio Branco, Porto Alegre, RS - Brasil, CEP 90420-060.  
E-mail address: carolinedani@yahoo.com.br (C. Dani).

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113215>

Received 31 August 2020; Received in revised form 15 October 2020; Accepted 19 October 2020

Available online 21 October 2020

0031-9384/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

## ANEXO C – PARECER APROVAÇÃO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE DESFECHOS CLÍNICO FUNCIONAIS E MODULAÇÃO DE MARCADORES EPIGENÉTICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS

**Pesquisador:** Viviane Rostirola Elsner

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 14982619.7.0000.5308

**Instituição Proponente:** Centro Universitário Metodista IPA/ Federação de Faculdades Metodista do

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.376.078

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de Projeto de Pesquisa vinculado ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E REABILITAÇÃO - MESTRADO ACADÊMICO EM BIOCÊNCIAS E REABILITAÇÃO e do CURSO DE FISIOTERAPIA - CENTRO UNIVERSITÁRIO METODISTA – IPA

Grupo de Pesquisa: Programas Especiais em Saúde

Linha de Pesquisa: Exercício Físico e Saúde

Pesquisadora Principal: Viviane Rostirola Elsner

Pesquisadora Assistente e coordenadora do curso de Fisioterapia: Professora Dra. Adriane Dal Bosco

**Título:** EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE DESFECHOS CLÍNICOFUNCIONAIS E MODULAÇÃO DE MARCADORES EPIGENÉTICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS

Estudo visa avaliar o efeito de um protocolo de exercício físico sobre desfechos clínico-funcionais e marcadores epigenéticos periféricos em idosos institucionalizados.

**Endereço:** Rua Joaquim Pedro Salgado, 80  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.420-060  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3316-1237 **E-mail:** cep.ipa@metodistasul.edu.br