



A BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO: TELÔMEROS, TELOMERASE E ATIVIDADE FÍSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Carlos Eduardo Gomes Ferreira ^{a*},

Matheus Antonio Pereira Costa ^b,

Rafael Leite Carvalho ^c,

Adriana Sarmiento de Oliveira ^d.

^{a, b, c, d} Ciências da Saúde, Universidade Anhembi Morumbi (UAM). Rua Dr. Almeida Lima, 1134, Mooca, CEP: 03101-001, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Mudanças na qualidade de vida vêm impactando a expectativa de vida humana. Estudos apontam certo envelhecimento mundial. Isso indica a importância de pesquisar a relação das atividades físicas e o envelhecimento, principalmente a nível celular. Os telômeros são uma curta e repetitiva sequência de DNA rica em guanina (5'-TTAGGG-3')_n, com a função de proteger a integridade do DNA e a informação genética. São encurtados a cada ciclo celular, logo, acredita-se que estejam ligados ao envelhecimento biológico e senescência da célula. Para contornar tal situação, algumas células possuem a telomerase, enzima capaz de sintetizar DNA telomérico através de transcriptase reversa. **Métodos:** Revisão sistemática a partir dos bancos de dados PubMed e MEDLINE, adotando os seguintes indexadores: *telomere*, *exercise*, *aging*, *elderly*. E a partir de artigos pré-selecionados foi realizada uma lista de referências. **Resultados:** A maioria dos estudos alega a associação entre a atividade física e o aumento do comprimento dos telômeros em idosos. No caso de jovens não há diferença significativa. Estudos sugerem que atividade física moderada apresenta um efeito protetor no comprimento dos telômeros de leucócitos. Porém, a prática de exercícios tanto em níveis baixos quanto em altos podem ser fatores que, em longo prazo, favorecem o encurtamento dos telômeros de leucócitos. **Conclusões:** Alguns estudos apresentam certa limitação, pois os dados sobre atividade física foram autorrelatados, podendo ser tendenciosos. E a inconsistência entre as pesquisas pode ser atribuída às diferentes etnias das amostras, aos métodos utilizados e a outras variáveis não levadas em consideração.

Palavras-chave: atividade física; envelhecimento; exercício; telomerase; telômeros.

***Autor correspondente:** Carlos Eduardo Gomes Ferreira, graduação em Ciências Biológicas (Bacharelado). Av. Presidente Castelo Branco, 5200 bloco100B ap06, Bom Retiro, CEP: 01142-200, São Paulo, SP, Brasil. (11) 95412-1663; ferreira.carloss@hotmail.com.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente está nítido que o mundo vem sofrendo grandes mudanças na qualidade de vida, e isso afeta diretamente a população global como um todo. Deste modo, é justificável o surgimento de algumas instabilidades nas taxas de mortalidade e expectativa de vida. Estudos divulgados pela Organização das Nações Unidas, em 2019, sugerem que até 2050 uma em cada seis pessoas no mundo terá mais de 65 anos (16%), contra uma em cada 11 em 2019 (9%). O número de pessoas acima de 80 anos está crescendo ainda mais rápido que o número acima dos 65 anos. Em 1990 havia apenas 54 milhões de pessoas com 80 anos ou mais no mundo, um número que quase triplicou para 143 milhões em 2019 (UNITED NATIONS, 2019).

Globalmente, o número de pessoas com 80 anos ou mais é projetado para quase triplicar novamente para 426 milhões em 2050 e aumentar ainda mais para 881 milhões em 2100. Em 2019, 38% de todas as pessoas com 80 anos ou mais residiam na Europa e América do Norte, uma parcela que deve cair para 26% em 2050 e para 17% em 2100 com o crescimento de populações mais velhas de outras regiões (UNITED NATIONS, 2019).

No Brasil, estudos realizados por projeções divulgadas pelo IBGE revelam que o número de pessoas com 60 anos ou mais passará de 19,6 milhões para 66,6 milhões, entre 2010 e 2015, representando um aumento de 239,0% (SIMÕES, 2016). Levando esses dados em conta, é plausível considerar que, de fato a população está caminhando rumo ao envelhecimento, logo, é notório que estudos relacionados à "envelhecimento saudável" sejam entrados em pauta.

Quando se fala em envelhecimento é inevitável pensar nos telômeros. Estas estruturas localizadas nas extremidades dos cromossomos das células eucarióticas são compostas por uma curta e repetitiva sequência de DNA rica em guanina (5'-TTAGGG-3')_n, e apresentam a função de proteger a integridade do DNA e a informação genética (ALBERTS *et al.*, 2017). Contudo,

esses pontos extremos dos cromossomos lineares são encurtados a cada ciclo celular e, portanto, acredita-se que estejam ligados ao envelhecimento biológico e senescência da célula. Todavia, a fim de contornar tal situação, algumas células – como as do sistema imunológico e germinativas – possuem um mecanismo específico: a enzima telomerase (ativa em células germinativas, diminuindo sua atividade em células somáticas). Descoberta por Elizabeth Blackburn e Carol Greider, em 1985, essa enzima tem a capacidade de sintetizar DNA telomérico através de transcriptase reversa, retardando a senescência celular (GREIDER; BLACKBURN, 1996).

Devido a sua composição, os telômeros são semelhantes a DNA danificado e, desse modo, precisam ser protegidos das vias de reparo a danos do DNA. Isso acontece por meio de um complexo de proteínas, chamado *shelterin*, o qual protege e garante a funcionalidade dos telômeros (DE LANGE, 2005). Seis proteínas compõem o complexo *multiproteico: telomeric repeat binding factors 1 e 2* (TRF1 e TRF2), *protection of telomeres 1* (POT1), *POT1-TIN2 organizing protein* (TPP1), *repressor/activator protein 1* (Rap1) e *TRF1-interacting protein 2* (TIN2) (DE LANGE, 2009 & 2010).

Diversos estudos relacionam o envelhecimento e o desenvolvimento de patologias e doenças crônicas a alterações nos telômeros, com o seu encurtamento. Em adição, pesquisam sobre o impacto da atividade física na dinâmica dos telômeros, visto que a prática de exercícios influencia em aspectos fisiológicos e morfológicos, promovendo uma melhora na saúde geral do organismo.

Entretanto, ainda há incertezas na associação do comprimento dos telômeros com o envelhecimento e o exercício físico, havendo inconsistência em muitos estudos, porém os resultados positivos para com essa relação, a grosso modo, estão aumentando. Percebe-se a importância do tema e o quanto atual são as pesquisas.

Sendo assim, o presente trabalho foi elaborado com o objetivo de realizar uma

revisão sistemática acerca do assunto e familiarizar o leitor com a questão atual dos telômeros, fornecendo informações atualizadas e integradas sobre a sua estrutura e função, ação da telomerase e a possível relação da prática de atividades físicas com o comprimento das extremidades dos cromossomos e o envelhecimento, além de debater possíveis mecanismos de ação.

Por fim, ao observar o número de trabalhos publicados abordando tal tema, percebe-se, na atualidade o interesse da comunidade científica acerca do dogma dos telômeros, justificando assim, mais um dos motivos da escolha do assunto para o desenvolvimento deste artigo. Lembrando que, o objetivo dessa revisão é analisar os resultados das últimas pesquisas e comparar os dados selecionados, obtendo assim, não uma resposta imutável, mas sim uma contribuição à bibliografia do assunto, a fim de introduzir o leitor aos caminhos em que as pesquisas atuais estão tomando.

2 MATERIAL E MÉTODOS

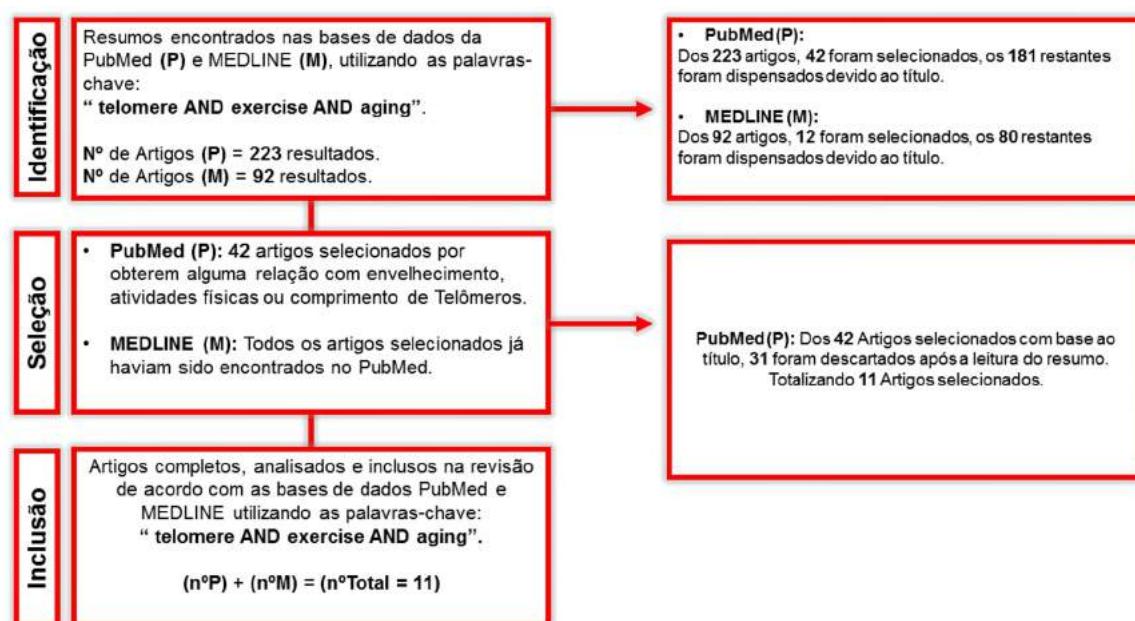
Para compreender melhor o impacto da atividade física no comprimento dos telômeros em idosos, a metodologia empregada no presente trabalho consistiu em uma revisão

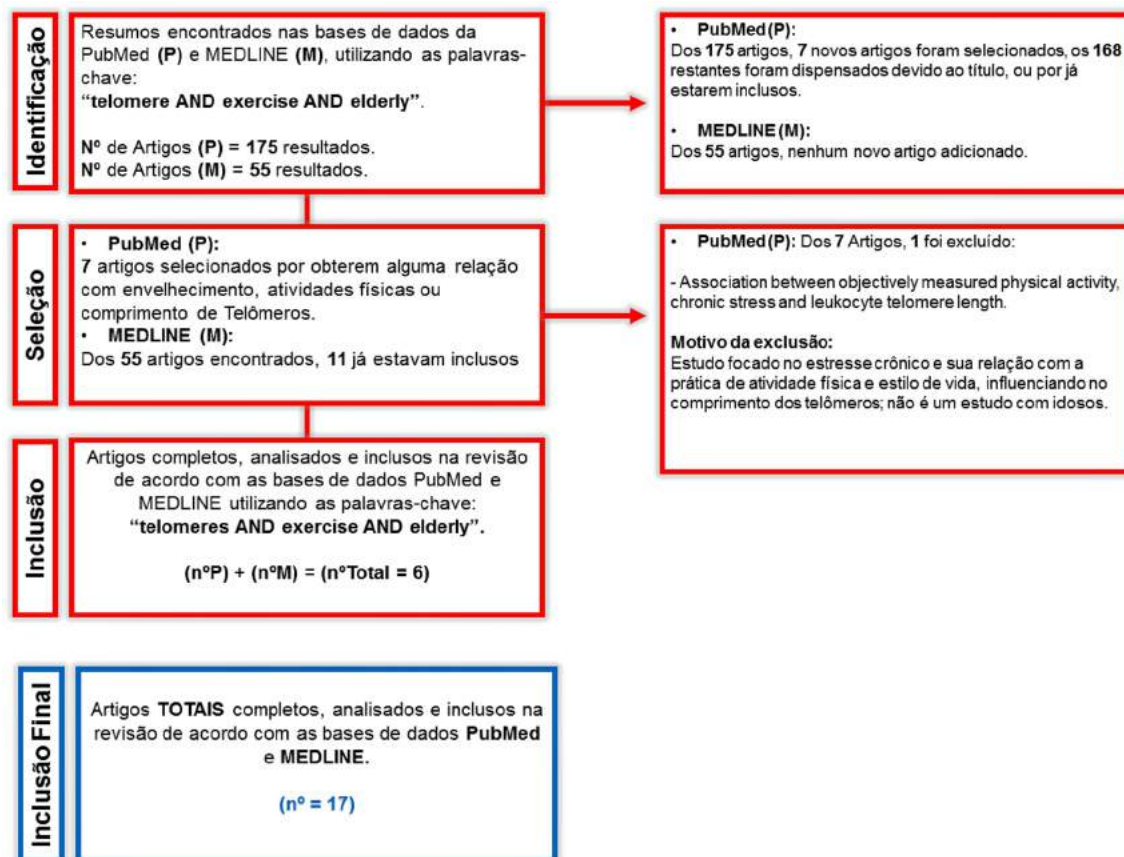
bibliográfica a partir dos bancos de dados PubMed e MEDLINE. E foram adotadas duas combinações com os seguintes indexadores: 1) “telomere AND exercise AND aging”; 2) “telomere AND exercise AND elderly”.

No total, obteve-se 545 resultados de artigos, publicados entre 1999 a 2021. Primeiramente foi feita a leitura dos títulos dos artigos, com a finalidade de saber quais seriam incluídos na análise qualitativa e que tinham relação com o objetivo desta revisão. Posteriormente, houve a leitura dos resumos de cada artigo e por fim, a leitura na íntegra de todos que foram selecionados. Os passos foram registrados por meio de um fluxograma (Figura 1). Todavia, foi utilizado como critério de inclusão: se a pesquisa avaliava o efeito agudo ou crônico do exercício/atividade física sobre o comprimento dos telômeros, de modo direto ou indireto; e estudos que envolvessem apenas humanos, especificamente idosos (e não apenas jovens). Foram desconsiderados estudos de revisão. Não houve restrição de idioma.

A amostra final obtida e utilizada para a análise qualitativa e discussão foi de 17 artigos. E a presente revisão consta registrada no PROSPERO com ID CRD42021283166.

Figura 1 - Fluxograma: etapas de Identificação, Seleção e Inclusão.





3 RESULTADO DA DISCUSSÃO

É de conhecimento geral que a prática de atividade física propicia benefícios morfológicos e fisiológicos ao organismo, prevenindo doenças e promovendo um envelhecimento saudável. Além disso, muitas patologias relacionadas à idade causam impactos a nível genético e, dessa forma, algumas estão relacionadas com os telômeros. Logo, há diversos estudos que buscam associar o exercício físico com a manutenção do comprimento do telômero e ao envelhecimento.

Em adição, como resultado de nossa busca com base na metodologia já descrita, foram selecionados 17 artigos para a nossa análise, os quais atendiam aos critérios de inclusão. Os principais detalhes de cada artigo bem como a correlação entre eles são a base para nossas considerações finais.

Pensando nisso, um estudo transversal realizado com 20 homens, sendo 10 jovens adultos (22-27 anos) e 10 idosos (66-77 anos) – onde metade dos jovens e idosos eram atletas de resistência e a outra metade era de não atletas – comprovou que em idosos o

exercício de resistência em longo prazo pode conferir um efeito protetor aos telômeros musculares e que o exercício aeróbico está positivamente associado ao comprimento dos telômeros. Já no caso dos jovens, não houve diferença significativa no comprimento de seus telômeros (ØSTHUS *et al.*, 2012).

Outro estudo realizado por LaRocca *et al.*, (2010), envolvendo 57 indivíduos, indica que a prática de exercícios aeróbicos vigorosos contribui para a preservação do tamanho dos telômeros de leucócitos em idosos saudáveis. Foram estudados 15 jovens (18-32 anos) e 15 mais velhos (55-72 anos), sendo todos sedentários; e 10 jovens e 17 idosos em exercício habitual de resistência.

Em concordância aos achados de LaRocca e Østhus, um estudo de Borghini *et al.*, (2015), não encontrou diferenças significativas no comprimento dos telômeros de atletas jovens. Tal estudo avaliou o efeito crônico e agudo do exercício nos leucócitos do sangue periférico, utilizando um grupo controle sedentário de 42 pessoas (32 homens; idade = $45,9 \pm 9,5$ anos) e um grupo de 20 atletas de resistência (17 homens; idade = $45,4 \pm 9,2$ anos), em que, esses atletas eram corredores

experientes de, em média 13,15 anos de convívio em ultra corridas em pistas, e que percorriam basicamente 59,4 km por semana (média). Os dados de conclusão sugerem que o treinamento de resistência crônica pode fornecer efeitos protetores sobre o encurtamento de telômeros, atenuando o envelhecimento biológico. Por outro lado, a exposição aguda a uma corrida de resistência de ultradistância implica no encurtamento de telômeros, provavelmente causado por dano oxidativo ao DNA.

Reforçando estes dados, Silva *et al.*, (2016), sugerem que um estilo de vida de treinamento está associado a um menor desgaste de telômeros. Ao analisar o comprimento dos telômeros de subpopulações de células T de 46 idosos (65 a 85 anos) – sendo que 15 praticavam exercícios intensamente, 16 moderados e 15 que não treinavam – foi tido como resultado telômeros, em média, 200 pb mais longos em indivíduos que treinavam do que os do grupo sem treinamento.

Esta diferença de alguns pares de base no comprimento dos telômeros, apesar de parecer pequena, pode representar até anos na idade biológica. Isso é comprovado por Du *et al.*, (2012), através de um estudo realizado com 7.813 mulheres (3.251 casos e 4.562 controles) com idades entre 43 e 70 anos, por meio de um questionário de atividade física e comportamento sedentário. Como resultado concluiu-se que até atividade física moderada pode estar associada à telômeros mais longos em leucócitos do sangue periférico. A diferença no comprimento dos telômeros correspondeu, em média, a 4,4 anos de idade entre mulheres ativas e sedentárias.

Seguindo essa mesma linha, Shadyab *et al.*, (2017), analisam a relação de níveis de atividade física com o comprimento dos telômeros de leucócitos entre 1.476 mulheres brancas e afro-americanas com idade, em média, de 79,2 anos. Observou-se que mulheres com maiores taxas de atividade no lazer e maior velocidade de caminhada apresentavam cerca de 110 pb mais longos. Levando em consideração que as mulheres perdem, em média, 21 pb/ano (CHERKAS *et*

al., 2008), tal achado indica que as mulheres mais fisicamente ativas eram 5 anos mais jovens biologicamente.

Todavia, nosso organismo não apresenta resultados imediatos e, sendo assim, a fim de conseguir um envelhecimento saudável, o mais correto seria praticar exercícios ao longo da vida. E por isso, há alguns trabalhos envolvendo este assunto, como, por exemplo, BASE-II (Berlin Aging Study II) que pesquisa sobre envelhecimento saudável e abrange os residentes da grande área metropolitana de Berlim, na Alemanha.

Saßenroth *et al.*, (2015), realizaram um estudo envolvendo 814 participantes mais velhos do BASE-II (idade entre 61 e 82). Cerca de 67,3% dos entrevistados afirmaram se exercitar atualmente, 19,4% declararam que só se exercitavam regularmente entre 20 e 30 anos de idade. E concluiu-se que a atividade física regular por pelo menos 10 anos influencia de forma significativa no comprimento dos telômeros de leucócitos.

Em adição, Ludlow *et al.*, (2008), correlacionam os níveis de atividade física com o comprimento dos telômeros e atividade enzimática da telomerase nas células imunológicas (PBMC) de homens e mulheres idosos. Foram estudadas 69 pessoas com idades entre 50 e 70 anos. Estas foram divididas em quatro grupos com base no seu gasto energético semanal: < 990 kcal; 991 a 2340 kcal; 2341 a 3540 kcal; e > 3541 kcal. Os resultados finais da pesquisa sugerem que atividade física moderada apresenta um efeito protetor no comprimento dos telômeros de leucócitos. Contudo, refutando outros estudos, os indivíduos com gasto energético semanal maior (> 3541 kcal) apresentavam telômeros mais curtos em relação ao grupo com menor gasto energético (< 990 kcal). Logo, isso indica que até a prática de exercícios de modo intenso possui efeito contrário na proteção dos telômeros. Além disso, outro ponto que o autor deixa evidente é o fato de a atividade física participar na manutenção do comprimento dos telômeros num prazo de cinco anos ou mais, ou seja, em curto prazo não contribui para alterações no tamanho das extremidades cromossômicas.

Em concordância, Savelle *et al.*, (2013), relataram que atividades físicas tanto em níveis baixos quanto em altos podem ser fatores que, em longo prazo, favorecem o encurtamento dos telômeros de leucócitos. Em 1974, 782 homens com idade de 47 anos (média) foram divididos em três grupos, de acordo com o nível de atividade física (baixa, moderada e alta). Em 2003, após 29 anos de acompanhamento, foi analisado o comprimento dos telômeros de 204 sobreviventes (idade média de 76 anos). Por fim, observou-se que o grupo de exercícios moderados apresentava telômeros maiores em relação aos outros dois grupos. E a proporção de telômeros curtos era maior nos grupos de baixa e alta atividade física.

Ainda reforçando os achados de Ludlow, o estudo de Bastos *et al.*, (2020), demonstrou a importância da atividade física na manutenção dos telômeros e da qualidade de vida, observando os efeitos de diferentes níveis de exercício em populações idosas, com base nos valores de consumo máximo de oxigênio. Analisaram 53 homens idosos saudáveis (com idades entre 65-85 anos), utilizando de citometria de fluxo e Flow-FISH para avaliar as células T CD4+ (CD45RO- e CD45RO+), células efetoras CD8+ CD28-, e células T CD8+ CD28+. Os indivíduos foram divididos em três grupos de acordo com a aptidão física, em baixa, moderada e alta. Como resultado o grupo moderado apresentou maior quantidade de células T CD4+ e telômeros mais longos em células T CD8+ CD28+, as quais se destacam por serem um tipo de célula importante relacionado à eficácia imunológica em populações idosas.

Em um outro estudo com idosos do norte da Finlândia, Stenbäck *et al.*, (2019), investigam a relação do encurtamento dos telômeros e atividade física através da medição em 700 idosos nascidos em 1945, em um período de duas semanas com um acelerômetro e um questionário utilizado para avaliar o histórico de sedentarismo e atividade física. Nota-se que as mulheres apresentam uma maior contagem de passos em relação aos homens e um tamanho relativo dos telômeros maior, porém, apenas nos homens,

o tamanho relativo dos telômeros se correlaciona positivamente em relação ao volume de exercícios físicos. Logo, visto que o desgaste dos telômeros acelera em relação à idade, a atividade física moderada, nesse estudo, também foi relacionada ao tamanho dos telômeros.

Outro estudo bastante completo e importante para o dogma dos telômeros foi o realizado por Puterman *et al.*, (2010). Através de uma coleta de sangue de 63 mulheres saudáveis em um período pós-menopausa, analisaram o comprimento dos telômeros em um teste quantitativo de PCR, onde os participantes foram divididos em grupos, tais como: sedentários e ativos; e completaram a Escala de Estresse Percebido, que por três dias sucessivos relataram minutos diários de atividades vigorosas. Chegaram à conclusão que, entre os não exercitados, há um aumento no estresse percebido, e um aumento de 15 vezes nas chances de ter telômeros curtos. Ou seja, maior estresse psicológico percebido está associado ao encurtamento dos telômeros, e as atividades físicas podem ser consideradas como "protetoras" contra o estresse, amortecendo os impactos da sua relação com o tamanho dos telômeros.

Ainda se tratando de estudos com mulheres em período pós-menopausa, Kim *et al.*, (2012), fizeram de um estudo transversal de controle experimental com 44 mulheres pós-menopausa, saudáveis, não fumantes e não diabéticas. Ao dividir em dois grupos (sedentários e ativos) houve uma combinação de exercícios físicos resistidos e aeróbicos durante 12 meses, mais de três vezes por semana e pelo menos 60 minutos por sessão. Ao final, os resultados sugerem que exercícios físicos habituais estão relacionados ao comprimento dos telômeros, e que em mulheres pós-menopausa praticantes de atividades, há uma redução no atrito dos telômeros.

Uma forma de pesquisa muito eficaz na análise do impacto que os telômeros sofrem com a atividade física foi feita por Bendix *et al.*, (2011), em um estudo com 548 gêmeos dinamarqueses do mesmo sexo com 70 anos ou mais. O comprimento dos telômeros foi

medido por *Southern blots* dos fragmentos de restrição terminal e a capacidade física foi avaliada por meio de uma escala de autoavaliação de 11 questões. Apresentou-se um resultado positivo em relação ao tamanho dos telômeros para gêmeos com melhor capacidade física e, além disso, as mulheres tiveram comprimento dos telômeros mais longos do que os homens.

Seguindo essa linha de resultados positivos, Hagman *et al.*, (2020), fizeram um estudo com jogadores de futebol masculino treinados ao longo da vida em comparação com controles inativos da mesma idade. Participaram 140 homens saudáveis não fumantes, incluindo jovens com idade entre 18-30 anos, idosos entre 65-80 anos, controles jovens não treinados e controles idosos. O comprimento do telômero de células mononucleares foi determinado por hibridização in-situ com fluorescência de fluxo (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR), e a atividade da telomerase foi quantificada usando o ensaio do protocolo de amplificação de repetição da telomerase (TRAP). Como resultado, os jogadores idosos apresentaram comprimento dos telômeros de linfócitos 1,3% maior em comparação com o grupo controle de idosos, apesar de não haver diferença significativa na atividade da telomerase. Já no caso dos jovens, o grupo de jogadores teve maior atividade da telomerase do que o seu grupo controle, mas não houve diferença significativa no comprimento do telômero.

Ainda pensando nessa mesma linha, um estudo mais recente de Hagman *et al.*, (2021), agora com mulheres, avaliou o efeito do treinamento do futebol e handebol no envelhecimento. Este estudo transversal envolveu 129 mulheres saudáveis, não fumantes, incluindo jovens jogadoras de futebol, jovens controles não treinados, jogadoras de handebol de times idosos e controles idosos não treinados. E o comprimento do telômero foi medido usando a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR). Como resultado da análise, as jogadoras jovens de futebol apresentaram telômeros 22-24% mais longos em linfócitos

em comparação com seu grupo controle. Os dois grupos de idosos não diferiram significativamente no comprimento dos telômeros, mas os valores absolutos foram 3-8% maiores nas jogadoras idosos em comparação com o grupo sem treinamento. Essa diferença nos resultados dos idosos com treinamento em comparação ao estudo anterior de 2020 se deve a duas possibilidades: 1) no presente estudo foi utilizado o método de qPCR, enquanto no estudo anterior foi utilizada a técnica FISH, a qual pode ser mais sensível ao medir o comprimento dos telômeros, de acordo com Gutierrez-Rodriguez *et al.*, (2014 apud HAGMAN *et al.*, 2021); 2) é possível que o treinamento de futebol tenha um efeito protetor maior nos telômeros do que o handebol. Novos estudos são importantes e necessários para abordar isso.

Outra associação em que os telômeros estão envolvidos é na fragilidade do idoso, o que merece ser melhor elucidado e qual o papel que desempenha a atividade física nesse contexto. Ortiz-Ramírez *et al.*, (2018), através de um estudo transversal coletando dados de 323 idosos frágeis, notaram a relação entre fragilidade e encurtamento dos telômeros em ambos os sexos, onde o telômero diminuiu de 6,05 kb (5,54-6,48 kb) para 4,20 kb (3,80-4,54 kb). Tal resultado é distinto do encontrado em outros estudos, onde não há relação da fragilidade e comprimento dos telômeros. Porém, conta com variáveis que ainda precisam ser elucidadas, como: fatores genéticos ou ambientais, consumo de tabaco, comorbidades.

4 CONCLUSÃO

Como foi possível perceber, o dogma sobre os telômeros, telomerase e atividade física é um assunto recente, das últimas décadas, sendo impulsionado a partir de 1990. É uma área muito rica e que merece atenção, visto as inúmeras possibilidades de medidas terapêuticas para doenças crônicas que podem ser desenvolvidas no futuro. No entanto, há alguns pontos que ainda precisam ser melhorados, pois há inconsistências nos estudos, tendo resultados não tão claros. A

exemplo há uma certa limitação em muitas pesquisas, pois os dados sobre a prática dos exercícios físicos são autorrelatados, podendo ser tendenciosos. Outro problema dos estudos já existentes é que a maioria são transversais e observacionais, não havendo muitos estudos práticos e experimentais.

Outra questão que pode influenciar nos resultados diferentes entre os estudos é a amostra utilizada, as distintas etnias das populações estudadas, os métodos de medição do comprimento dos telômeros. Também há variáveis que podem interferir na relação “telômero x exercício x envelhecimento” e que devem ser consideradas na análise dos resultados, como é o caso do estresse psicológico, alimentação, estilo de vida, possíveis distúrbios mentais, visto que todos também têm um impacto com a atividade física.

Por fim, para melhor compreendermos a relação dos diferentes exercícios físicos com o envelhecimento saudável, além dos possíveis mecanismos envolvidos com o comprimento dos telômeros e ação da telomerase, alguns pontos merecem uma maior observação. As próximas pesquisas precisam ser voltadas à prática experimental, com dados que confirmem e elucidem a relação das vias envolvidas no dogma atual dos telômeros; além disso, é necessário estudar diferentes tecidos, para compreender melhor o meio de ação e o efeito existente. São pontos que podem nos possibilitar a criação de drogas terapêuticas, que auxiliarão no tratamento de muitas enfermidades.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses entre os autores do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 9780815344322.
- BASTOS, M. F. et al. Moderate levels of physical fitness maintain telomere length in non-senescent T CD8+ cells of aged men. **Clinics (São Paulo)**, Nov 2; 75. e1628. 2020. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1628. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605280/>. Acesso em: 04 Jul. 2021.
- BENDIX, L. et al. Leukocyte Telomere Length and Physical Ability among Danish Twins age 70+. **Mech Ageing Dev**, Nov-Dec 132(11-12):568–572. 2011. DOI: 10.1016/j.mad.2011.10.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243774/>. Acesso em: 21 Ago. 2021.
- BORGHINI, A. et al. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. **Mutagenesis**, 30(5):711-6. 2015. DOI: 10.1093/mutage/gev038. Disponível em: <https://academic.oup.com/mutage/article/30/5/711/1046974>. Acesso em: 27 Jun. 2021.
- CHERKAS, L. F. et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. **Arch Intern Med**, Jan 168(2):154- 158. 2008. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.39. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/413815>. Acesso em: 03 Jul. 2021.
- DE LANGE, T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. **Genes Dev**, Sep 19(18):2100-10. 2005. DOI: 10.1101/gad.1346005. Disponível em: <http://genesdev.cshlp.org/content/19/18/2100>. Acesso em: 26 Jun. 2021.
- DE LANGE, T. How Telomeres Solve the End-Protection Problem. **Science**, Nov 326(5955). 2009. DOI: 948; 10.1126/science.1170633. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819049/>. Acesso em: 26 Jun. 2021.
- DE L. T. How shelterin solves the telomere end-protection problem. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol**, 75:167-77. 2010. DOI: 10.1101/sqb.2010.75.017. Disponível em: <http://symposium.cshlp.org/content/75/167>. Acesso em: 26 Jun. 2021.

DU, M. et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. **Am J Epidemiol**; Mar 175(5):414-422. 2012. DOI: 10.1093/aje/kwr330. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/175/5/414/175256>. Acesso em: 03 Jul. 2021.

GREIDER, C. W., & BLACKBRUN, E. H. Telomeres, Telomerase and Cancer. **Sci Am**, Feb 274(2):92–97. 1996. DOI: 10.1038/scientificamerican0296-92. 26 Jun. 2021.

HAGMAN, M. et al. Reduced telomere shortening in lifelong trained male football players compared to age-matched inactive controls. **Prog Cardiovasc Dis**, Nov-Dec 63(6):738-749. 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062020301171?via%3Dihub>. Acesso em: 04 Set. 2021.

HAGMAN, M. et al. Football and team handball training postpone cellular aging in women. **Sci Rep**, 11(1). 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-91255-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8175448/>. Acesso em: 04 Set. 2021.

KIM, JUNG-HA et al. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. **Menopause**, Oct 19(10):1109-15. 2012. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182503e97. Disponível em: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2012/10000/Habitual_physical_exercise_has_beneficial_effects.11.aspx. Acesso em: 21 Ago. 2021.

LAROCCA, T. J. et al. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. **Mech Ageing Dev**, 131(2):165-7. 2010. DOI: 10.1016/j.mad.2009.12.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845985/>. Acesso em: 27 Jun. 2021.

LUDLOW, A. T. et al. Relationship

between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. **Med Sci Sports Exerc**; Oct 40:1764-1771. 2008. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31817c92aa. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581416/>. Acesso em: 04 Jul. 2021.

ØSTHUS, I. B. et al. (2012). Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. **PLoS One**; 7(12). e52769. 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0052769. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530492/>. Acesso em: 27 Jun. 2021.

ORTIZ-RAMÍREZ, Mauricio et al. Telomere shortening and frailty in Mexican older adults. **Geriatr Gerontol Int**, Ago 18(8):1286-1292. 2018. DOI: 10.1111/ggi.13463. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.13463>. Acesso em: 21 Ago. 2021.

PUTERMAN, E. et al. The Power of Exercise: Buffering the Effect of Chronic Stress on Telomere Length. **PLoS One May** 26;5(5). e10837. 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010837. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877102/>. Acesso em: 21 Ago. 2021.

SABENROTH, D. et al. Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life--Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). **PLoS One**, Dec 2;10(12). e014213. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0142131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668005/>. Acesso em: 04 Jul. 2021.

SAVELA, S. et al. Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. **Exp. Gerontol**, Jan 48(1):81-4. 2013. DOI: 10.1016/j.exger.2012.02.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556512000344?via%3Dihub>. Acesso em: 04 Jul. 2021.

SHADYAB, A. H. et al. Leisure-time physical activity and leukocyte telomere length

among older women. **Exp. Gerontol**, Sep 95:141–147. 2017. DOI: 10.1016/j.exger.2017.05.019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530759/>. Acesso em: 03 Jul. 2021.

SILVA, L. C.R. et al. Moderate and intense exercise lifestyles attenuate the effects of aging on telomere length and the survival and composition of T cell subpopulations. **Age (Dordr)**, Feb 38(1). 2016. DOI: 10.1007/s11357-016-9879-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005879/>. Acesso em: 03 Jul. 2021.

SIMÕES, C. C. da S. Relações entre as alterações históricas na dinâmica demográfica brasileira e os impactos decorrentes do processo de envelhecimento da população. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2016. 119 p. - (Estudos e análises. Informação demográfica e socioeconômica, ISSN 2236-5265 ; n. 4).

STNBÄCK, V. et al. Association of Physical Activity With Telomere Length Among Elderly Adults - The Oulu Cohort 1945. **Front Physiol**, Apr 24;10:444. 2019. DOI: 10.3389/fphys.2019.00444. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499171/>. Acesso em: 21 Ago. 2021.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Population Prospects 2019: Highlights**. New York (USA), 2019. (ST/ESA/SER.A/423). eISBN: 978-92-1-004235-2