



EFEITOS DO EXERCÍCIO SOBRE REGULAÇÃO TELOMERAL NO ENVELHECIMENTO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo: A nível celular, a biologia do telômero é o regulador central do processo de envelhecimento. Nesta revisão, vamos integrar evidências científicas a partir de estudos em humanos para compreender o efeito do exercício resistido e aeróbico sobre a regulação da biologia telomeral e discutir os possíveis mecanismos que o exercício ativa ao atenuar o encurtamento dos telômeros no processo do envelhecimento. A demonstração será feita por diagrama de fluxo da literatura pesquisada. Foram encontrados 4.380 artigos e foram avaliados 60 artigos previamente selecionados por meio da leitura dos resumos deles. Desses, 10 foram considerados elegíveis para uma análise dos dados. O treinamento físico aeróbico contínuo de intensidade moderada ou alta, durante pelo menos 5 anos, aumenta o comprimento dos telômeros, enquanto o treino resistido ondulatório de 12 semanas de moderada intensidade progredindo para alta mostrou-se eficiente no aumento da atividade da telomerase na mesma população.

Descritores: Envelhecimento, Telômero, Exercício.

Effects of exercise on telomere regulation in aging: a systematic review

Abstract: At the cellular level, telomere biology serves as the central regulator of the aging process. In this comprehensive review, we aim to integrate scientific evidence from human studies to comprehend the effects of resistance and aerobic exercise on telomere biology regulation and discuss the potential mechanisms activated by exercise in attenuating telomere shortening during aging. This demonstration will be conducted through a flowchart of the reviewed literature. A total of 4,380 articles were found, and 60 previously selected articles were thoroughly evaluated through abstract reviews. Out of these, 10 were deemed eligible for data analysis. Continuous moderate to high-intensity aerobic physical training, for at least 5 years, increases telomere length, while undulating resistance training, over 12 weeks starting from moderate intensity progressing to high, has shown efficiency in enhancing telomerase activity within the same population.

Descriptors: Aging, Telomere, Exercise.

Efectos del ejercicio sobre la regulación telomeral en el envejecimiento: revisión sistemática

Resumen: A nivel celular, la biología del telómero es el regulador central del proceso de envejecimiento. En esta revisión, integraremos evidencia científica de estudios en humanos para comprender el efecto del ejercicio resistido y aeróbico en la regulación de la biología telomérica. La demostración se realizará mediante un diagrama de flujo de la literatura investigada. Se encontraron 4.380 artículos y se evaluaron 60 artículos previamente seleccionados a través de la lectura de sus resúmenes. De estos, 10 fueron considerados elegibles para un análisis de datos. El entrenamiento físico aeróbico continuo de intensidad moderada o alta, durante al menos 5 años, aumenta la longitud de los telómeros, mientras que el entrenamiento resistido ondulante de 12 semanas de intensidad moderada progresando a alta se mostró eficaz en el aumento de la actividad de la telomerasa en la misma población.

Descriptorios: Envejecimiento, Telómero, Ejercicio.

Gabriele Sarinho Pernambuco

Fisioterapeuta formada pela Universidade Anhembi Morumbi e Especialista em Reabilitação Musculoesquelética. São Paulo - SP, Brasil.

E-mail: gabi.sarinho@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9475-1179>

Jaiane Aragão da Silva Ramos

Fisioterapeuta formada pela Universidade Anhembi Morumbi. São Paulo - SP, Brasil.

E-mail: eu_jaiane@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-301X>

Adriana Sarmento de Oliveira

Docente do Curso de Fisioterapia. Orientadora do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Anhembi Morumbi. São Paulo - SP, Brasil.

E-mail: adriana.sarmento@alumni.usp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7680-0958>

Iraneide Nascimento dos Santos

Enfermeira. Coordenadora do Curso Integrado de Segurança do Trabalho no Instituto Federal de Pernambuco - IFPE, Brasil.

E-mail: iraneide.nascimento@upe.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8449-7840>

Submissão: 19/03/2024

Aprovação: 10/07/2024

Publicação: 07/08/2024



Como citar este artigo:

Pernambuco GS, Ramos JAS, Oliveira AS, Santos IN. Efeitos do exercício sobre regulação telomeral no envelhecimento: revisão sistemática. São Paulo: Rev Remecs. 2024; 9(15):126-137. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2024.9.15.126137>

Introdução

A nível celular, a biologia do telômero é o regulador central do processo de envelhecimento. Os telômeros, estruturas constituídas de uma sequência repetida de DNA, e suas proteínas reguladoras compõem estruturas chamadas de t-loop nas terminações finais dos cromossomos das células eucarióticas e protegem o genoma da degradação durante as repetitivas divisões celulares, além de evitar a fusão deles com outros cromossomos. A cada ciclo replicativo celular, uma porção terminal linear do cromossomo produz uma pequena lacuna de 20 a 200 pares de bases. Por conta da instabilidade da enzima DNA polimerase em replicar a lacuna criada, os telômeros sofrem um encurtamento progressivo a cada divisão celular. Consequentemente, há perda de vários nucleotídeos da sequência terminal a cada replicação celular^{1,2}.

A via fisiológica para a tentativa de manutenção do tamanho do telômero envolve uma enzima transcriptase reversa chamada telomerase, principal componente do complexo telomérico e responsável por sintetizar a repetição da sequência (TTAGGG)_n nas terminações dos cromossomos³. Outras proteínas importantes no t-loop, reguladoras da atividade da telomerase, são os *telomere repeat-binding factors* (TRFs 1 e 2), proteínas ligadas ao DNA dos telômeros, que recentemente tem sido consideradas como reguladoras negativas do comprimento telomeral, agindo em parte independentemente da telomerase, pela ativação de vias de degradação^{3,4}.

O encurtamento progressivo dos telômeros age como um relógio biológico, que associa a diminuição no tamanho dos telômeros com a senilidade e doenças cardiovasculares^{5,6}. Esse processo ocorre por

conta da ausência de telomerase ou quando essa enzima está sendo expressa em níveis muito baixos⁷. Kurz *et al.*⁷ sugeriram que a perturbação da homeostase do sistema redox dependente de glutathiona deve ser um importante mecanismo de senescência do endotélio induzida pelo estresse oxidativo (EO) que está associado ao papel da disfunção do telômero na patogênese da doença vascular.

O EO também pode gerar danos às proteínas e ao DNA, provocando diversas alterações na função celular – inclusive a senescência celular. O comprimento do telômero dos leucócitos pode ser um biomarcador que capta o EO e a inflamação acumulada ao longo da vida, oferecendo uma melhor avaliação do histórico metabólico biológico, podendo ser o precursor real de doenças cardiovasculares⁶⁻⁸.

Nesta revisão, vamos integrar evidências científicas a partir de estudos em humanos idosos, com o objetivo de compreender o efeito do exercício físico (EF) resistido e aeróbico sobre a regulação da biologia telomeral, de acordo com as características de intervenção, e discutir os possíveis mecanismos que o exercício atua ao atenuar o encurtamento dos telômeros no processo do envelhecimento.

Material e Método

Foi realizada uma revisão sistemática sobre os efeitos do EF sobre a regulação telomeral no processo do envelhecimento. Os artigos selecionados para esta revisão são indexados no PubMed, SciELO, PEDro e LILACS. Foram utilizados os descritores “telomere length”, “telomere” e “telomerase” combinados com “aging”, “exercise” e “exercise training”. Os descritores foram combinados em cada banco de dados sem restrição de idiomas e foram analisados

por dois pesquisadores experientes de maneira independente nas bases de dados eletrônicas. As situações de discordância foram discutidas com um terceiro avaliador. Uma vez selecionados, os estudos foram avaliados de acordo com os critérios de qualidade.

Os títulos e resumos identificados pela pesquisa eletrônica foram examinados para a seleção dos artigos. O critério de inclusão aplicado foram estudos com humanos idosos, que realizaram EF resistido ou aeróbico, publicados até junho de 2021, avaliando o efeito da intervenção na biologia telomeral. Foram excluídos estudos de revisões, que estavam fora do objetivo deste trabalho, que não avaliaram a relação telomeral, que não foram realizados em idosos e com publicações incompletas. Uma demonstração será feita por fluxograma da literatura pesquisada.

O estudo não foi encaminhado à apreciação de Comitê de Ética em pesquisa, pois segundo normatização do Conselho Nacional de Ética em pesquisa (CONEP), para estudos de revisão integrativa da literatura são dispensados declaração de aprovação deste Comitê e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Através da estratégia de busca, 4.380 artigos foram encontrados. Entre eles, foram excluídos 4.320 artigos através do título deles por não abordarem o tema da pesquisa, lidarem com outros tipos de intervenção ou população e por serem artigos de revisão. Em uma segunda fase, foram avaliados os 60 artigos previamente selecionados por meio da leitura dos resumos deles. Desses, 10 foram considerados elegíveis para a análise dos dados. Desses, 10 foram considerados elegíveis para a análise dos dados. Os demais artigos foram excluídos por serem estudos que estavam fora do objetivo da revisão, por não avaliarem a relação telomeral, por não terem sido feitos em idosos ou por serem revisões.

Os pacientes avaliados tinham idade variando de 61 a 98 anos. Os resultados referentes ao comprimento dos telômeros ou ao aumento na atividade da telomerase, além de limitações citadas pelos próprios autores e a conclusão do estudo, foram descritas no quadro 1. Somente um artigo não observou uma mudança relevante no comprimento do telômero na aplicação do protocolo em um período de seis meses.

Quadro 1. Resultados, limitações citadas pelos próprios autores e conclusão do estudo.

Estudo	Saßenroth <i>et al.</i> (2015)
Resultados	Houve diferença significativa entre o grupo mais ativo (mais de 42 anos) e o grupo inativo ($p = 0,017$), e com o grupo fisicamente ativo de 1 a 9 anos ($p = 0,035$). O maior impacto foi observado no comprimento dos telômeros de leucócitos (TL) para atividades esportivas intensas ($p < 0,001$) e prática de EF há pelo menos 42 anos ($p = 0,001$).
Limitações	Uma limitação do estudo é que os dados sobre atividade física e esportes foram autorreferidos e, portanto, podem estar enviesados. Outra desvantagem foi a natureza transversal da análise, que não permite quaisquer inferências causais.
Conclusão	O EF está claramente associado ao comprimento relativo dos telômeros de leucócitos (RTLs) mais longo. O efeito foi observado em períodos mais longos de atividade física (pelo menos 10 anos), com atividades esportivas intensas tendo o maior impacto sobre a variável estudada. Os resultados, no entanto, também sugerem que o EF contínuo é necessário para manter o aumento no RTLs ao longo da vida.
Estudo	Silva <i>et al.</i> (2016)
Resultados	Os telômeros eram mais longos nas células T de ambos os grupos de treinamento. O treino intenso aumentou o comprimento dos telômeros principalmente nas células TCD8+, enquanto com treino moderado houve um

Limitações	aumento modesto no comprimento dos telômeros que foi observado em ambas as células TCD8+ e TCD4+. (P <0,05).
Conclusão	A prática de exercícios moderados e intensos atenuou os efeitos do envelhecimento no comprimento dos telômeros das subpopulações de células T.
Estudo	Tosevska et al. (2016)
Resultados	Telômeros mais longos foram associados a uma melhora no teste de elevação da cadeira no grupo de treinamento de resistência e suplementação, mas com uma diminuição no grupo TR (r = 0,65, p = 0,005; e r = -0,64 e p = 0,01, respectivamente).
Limitações	Houve flutuações do comprimento dos telômeros com o tempo em amostras de sangue total, o que ocorreu por conta de uma mudança nas populações de células ao longo do período de intervenção.
Conclusão	O comprimento do telômero não mudou drasticamente ao longo de 6 meses.
Estudo	Shadyab et al. (2017b)
Resultados	O comprimento dos TL foi de 110 (intervalo de confiança IC 95%, 20-190) pares de bases mais longos nos idosos com ≥17 MET-horas/semana em comparação com os idosos com <1,25 MET-horas/semana de atividade física total. Além disso, para cada aumento de 1 MET-hora/semana na atividade física total, o comprimento do telômero foi em média 3 (IC 95%, 0,4-5) pares de bases mais longo (P para tendência = 0,02). Houve uma associação linear significativa de AFMV com TL (P de tendência = 0,04). Para cada aumento de 1 MET-hora/semana em AFMV, TL foi em média 3 (IC 95%, 0,2-5) pares de bases mais longos. Houve uma tendência linear significativa para um TL mais longo a fim de aumentar a velocidade de caminhada no modelo final (P para tendência = 0,03). O TL foi em média de 40 (95% IC, 4-70) pares de bases mais longo para cada aumento incremental na velocidade de caminhada.
Limitações	Desenho transversal e dados autorreferidos para atividade física. O gasto energético total autorrelatado determinado usando o questionário de atividade física da Women's Health Initiative mostrou uma correlação fraca com o gasto energético total medido objetivamente e pode estar sujeito a erros de medição.
Conclusão	Idosas que participam de maior quantidade de EF moderada a vigorosa tiveram comprimento de telômero mais longo.
Estudo	LaRocca et al. (2010)
Resultados	O comprimento de TL de idosos treinados em endurance foi ~ 900 bp maior (7992 ± 169 bp) do que seus pares sedentários (P <0,01) e não foi significativamente diferente (P = 0,12) de adultos jovens treinados com exercícios (8579 ± 413). O comprimento do telômero foi positivamente relacionado ao VO2máx em idosos (r = 0,44, P<0,01).
Limitações	
Conclusão	O comprimento do telômero é preservado com a idade em humanos treinados com exercícios de resistência e está relacionado à capacidade máxima de exercício aeróbio entre idosos saudáveis. Isso pode representar um novo mecanismo molecular que relaciona o exercício habitual vigoroso/aptidão aeróbica à função fisiológica preservada com o envelhecimento.
Estudo	Shadyab et al. (2017a)
Resultados	TL foram de 80 (IC 95%: 9, 150) pares de base mais longos entre mulheres com ≥2,5 h/sem em comparação com <2,5 h/sem de atividade física moderada a vigorosa (AFMV).
Limitações	Os autores concluíram que, por terem avaliado apenas os leucócitos, seus achados podem não ser generalizados para a atividade do comprimento dos telômeros em outros tipos de células, como as células do músculo esquelético. Não examinaram a influência da atividade de resistência de fortalecimento muscular sobre o comprimento do telômero.
Conclusão	Idosas que atendiam às recomendações atuais de ≥2,5 h/semana de AFMV, conforme avaliado pelo acelerômetro, tiveram comprimento de telômero mais longo. Estudos adicionais usando acelerômetros em coortes grandes de idosas são necessários para confirmar e generalizar esses achados.
Estudo	Stenbäck et al. (2019)
Resultados	Os RTLs foram significativamente maiores nas idosas em relação aos idosos e negativamente correlacionados com a idade em ambos os sexos (homens r = -0,210, p = 0,000; mulheres r = -0,174 e p = 0,000). No entanto, o volume de exercício e o comprimento do telômero se correlacionaram positivamente apenas nos homens (p = 0,05).
Limitações	Foi demonstrado que os acelerômetros usados no pulso superestimam a contagem de passos em comparação com os acelerômetros usados na cintura, o que torna mais difícil comparar esses resultados com outros estudos com diferentes acelerômetros. Como os participantes tinham 68-70 anos na época da coleta de dados, foi sugerido que as pessoas com o pior estilo de vida e os mais baixos níveis de atividade não

Conclusão	<p>participaram do estudo ou foram falecidas. Possibilidade de viés da memória, uma vez que um questionário autorreferido foi usado para obter os dados.</p> <p>As idosas apresentaram maior RTLs e maior contagem de passos em comparação aos idosos. No entanto, o volume de exercício e o RTLs se correlacionaram positivamente apenas nos idosos. A prática de EF moderada foi associada ao RTLs.</p>
Estudo	Hooshmand-Moghadam et al. (2020)
Resultados	Houve um aumento significativo da enzima telomerase após treinamento resistido ($p = 0,001$). Não houve alterações no GC ($p > 0,05$).
Limitações	As variáveis foram medidas através de amostras de sangue. Não foi possível medir as variáveis por biópsia, por conta de questões éticas.
Conclusão	O treinamento resistido de 12 semanas de intensidade moderada e alta mostrou-se eficiente no aumento da atividade telomerase e na melhora do envelhecimento funcional.
Estudo	Hiam et. al. (2020)
Resultados	<p>A coorte jovem tinha um IMC mais baixo, eram mais aptos ($\dot{V}O_{2pico}$ e potência de pico mais altas) e abrigava um comprimento de TL mais longo do que a coorte mais velha. No entanto, não houve diferença no comprimento dos telômeros do músculo esquelético humano (MTL) entre os jovens e os idosos.</p> <p>Parâmetros de aptidão e comprimento do telômero</p> <p>Após o ajuste para a idade, nenhum dos parâmetros de aptidão ou o escore combinado de capacidade aeróbia foram associados com TL ($\beta = 0,06$, $P = 0,3$; idade cronológica (IC 95% = $-0,1$, $0,2$) ou MTL ($\beta = 0,08$, $P = 0,5$; IC 95% = $-0,1$, $0,2$). No geral, a idade foi associada a um TL mais curto ($\beta = -0,45$, $P < 0,001$; IC 95% = $-0,029$, $-0,013$), mas não com MTL ($\beta = -0,06$, $P = 0,73$, IC 95% = $-0,009$, $0,005$). MTL mais longo foi associado a TL mais longo ($r_s = 0,22$, $p = 0,046$) no decorrer da vida.</p>
Limitações	Uma limitação deste estudo foi sua natureza transversal e, embora fosse ideal realizar um estudo longitudinal nos mesmos indivíduos, isso não era viável. Reconhecem que existe um tamanho de amostra relativamente baixo no grupo de idosos ($n = 11$). Esse tamanho relativamente pequeno da amostra se deve à dificuldade de recrutar idosos para um estudo invasivo com biópsia muscular.
Conclusão	Em indivíduos aparentemente saudáveis, a idade explica a maior parte da variabilidade da TL, e isso parece ser independente da capacidade aeróbia individual. Indivíduos com TL mais longo também têm um MTL mais longo, sugerindo que pode haver um mecanismo molecular compartilhado regulando o comprimento dos telômeros. Seria interessante explorar em estudos futuros se intervenções específicas de exercícios com componentes de alta ou baixa intensidade podem alterar as vias de manutenção dos telômeros e regular o comprimento dos telômeros.
Estudo	Hagman et. al. (2021)
Resultados	<p>No geral, o comprimento dos telômeros foi negativamente correlacionado com a idade em todos os tipos de células, incluindo linfócitos ($r_2 = 0,26$, $p < 0,001$), monócitos ($r_2 = 0,23$, $p < 0,001$) e células mononucleares (MNCs) ($r_2 = 0,28$, $p < 0,001$), com indivíduos jovens apresentando telômeros 44-54% mais longos do que os idosos, dependendo do tipo de célula. A análise multivariada corrigida para a idade mostrou que jovens jogadoras de futebol (YF) tinham telômeros 24% mais longos em linfócitos em comparação com controles jovens (YC) ($5,67 \pm 0,45$ vs $4,59 \pm 0,24$ kb, $p = 0,016$) e telômeros 22% mais longos em MNCs comparados para YC ($5,12 \pm 0,33$ vs $4,21 \pm 0,19$ kb, $p = 0,010$). As idosas jogadoras de handebol (EH) e idosas controles (EC) não diferiram no comprimento dos telômeros em nenhum tipo de célula (todos $p > 0,05$).</p> <p>Entre as mulheres jovens, a quantidade total de exercício semanal e a quantidade de treino de futebol foram positivamente correlacionadas com o comprimento dos telômeros.</p>
Limitações	Em resumo, este estudo transversal mostrou que o futebol de elite e o treinamento de handebol de equipe ao longo da vida estão associados a efeitos celulares antienvhecimento benéficos em MNCs em mulheres. Especificamente, jovens jogadores de futebol de elite demonstraram maior comprimento de telômero e maior número de cópias de mtDNA em comparação com controles jovens não treinados, enquanto jogadores de handebol de times idosos mostraram maior expressão de PGC-1 α e PGC-1 β em comparação com controles idosos não treinados. Essas adaptações celulares foram positivamente correlacionadas com o $VO_{2m\acute{a}x}$ e a quantidade de exercícios semanais em MNCs e linfócitos, enfatizando a importância de preservar um nível de aptidão e atividade razoável, independentemente da idade.
Conclusão	

Legenda: TL – telômero de leucócitos, RTLs – comprimento relativo dos telômeros, EF – exercício físico, AFMV – atividade física moderada a vigorosa, TR – treinamento de resistência, GC – grupo controle, MTL – telômeros do músculo esquelético humano, MNCs – células mononucleares, YF – jovens jogadoras de futebol, YC – grupo controle jovens, EH – idosas jogadoras de handebol, EC – grupo controle.

As avaliações dos estudos randomizados foram feitas através da escala de Jadad descrita na tabela 1. Segundo essa escala, cada resposta positiva gera 1 ponto, que resulta na avaliação de 0-5 pontos, mostrando que os estudos apresentam boa qualidade metodológica.

Tabela 1. Pontuações atingidas pelos artigos randomizados seguindo os critérios da Escala de Jadad.

Perguntas	Pontuação	
	Tosevska <i>et al.</i> (2016)	Hooshmand-Moghadam <i>et al.</i> (2020)
1. O estudo foi descrito como randomizado?	1	1
2. A randomização foi descrita e é adequada?	0	1
3. Houve comparações e resultados?	1	1
4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1
5. Foram descritas as perdas e exclusões?	1	1
Total	4	5

Legenda: Cada resposta positiva gera 1 ponto na escala, que resulta na avaliação de 0-5 pontos.

Para os estudos longitudinais, foi utilizada a escala de avaliação Cochrane ACROBAT-NRSI descrita na tabela 2, na qual, para cada artigo, foram avaliados os domínios de viés, mostrando que os estudos apresentam boa qualidade metodológica.

Tabela 2. Cochrane ACROBAT-NRSI: Avaliando a qualidade de estudos observacionais.

Estudos	Domínios de viés		
	Confundimento	Seleção dos participantes	Aferição da intervenção
Saßenroth <i>et al.</i> (2015)	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Grave risco de viés
Silva <i>et al.</i> (2016)	Moderado risco de viés	Grave risco de viés	Moderado risco de viés
Shadyab <i>et al.</i> (2017)	Moderado risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés
LaRocca <i>et al.</i> (2010)	Moderado risco de viés	Alto risco de viés	Moderado risco de viés
Shadyab <i>et al.</i> (2017)	Baixo risco de viés	Moderado risco de viés	Moderado risco de viés
Stenbäck <i>et al.</i> (2019)	Moderado risco de viés	Grave risco de viés	Moderado risco de viés
Saßenroth <i>et al.</i> (2015)	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Grave risco de viés

Discussão

Dez artigos foram encontrados após a busca nas bases de dados. A amostra foi constituída por dois estudos longitudinais, com os quais houve um acompanhamento mais próximo – esse tipo de estudo é realizado com menos frequência por conta de suas características de longo prazo. Além disso, houve oito estudos transversais, nos quais as análises são realizadas em um único momento.

Um estudo randomizado e controlado por 12 semanas com 30 idosos do sexo masculino ($66,23 \pm 0,57$ anos), com o objetivo de investigar os efeitos dos exercícios de resistência sobre os níveis séricos dos parâmetros do processo do envelhecimento celular e a enzima telomerase após o período de treinamento⁹.

Outro estudo randomizado e controlado durante seis meses, com 101 idosos institucionalizados, entre 65 e 98 anos, com o objetivo de comparar o comprimento do telômero dos leucócitos. Ambos os

estudos aplicaram exercícios de resistência, porém, no primeiro artigo o protocolo foi mais detalhando. Os idosos realizaram aquecimento pré-treino de 10 minutos na esteira em intensidade baixa; em seguida, fizeram um circuito com seis exercícios que continha: *leg press*, remada sentada, extensão de perna, flexão de braço e extensão de tríceps, com intensidade de 60% e uma repetição máxima (RM) durante 3 x/semana, 4 séries, 15 repetições de cada exercício durante 60 segundos e intervalo passivo de 30 segundos antes do início do próximo exercício, além de 10 minutos de desaquecimento, totalizando aproximadamente 40 minutos em cada sessão de treinamento¹⁰.

Os idosos realizaram um protocolo de exercícios com intensidade progressiva de duas séries de exercícios leves para duas séries de resistência intensa nas duas primeiras semanas. A partir da quinta semana, a intensidade e o volume aumentaram progressivamente de duas séries de exercícios leves para duas séries de resistência pesada. Se os participantes conseguissem realizar facilmente duas séries de 15 repetições, eles deveriam aumentar a resistência ou realizar uma versão mais difícil do exercício. Por fim, não foi detalhado o RM nem os tipos dos exercícios praticados¹⁰.

Quanto às diferenças dos estudos, temos o tempo de acompanhamento, sendo de 12 semanas no primeiro e seis meses no segundo; o tamanho amostral, de 30 e 101 indivíduos, respectivamente; as sessões semanais e as séries realizadas, e somente as repetições foram iguais. Foi diferente também a predominância do sexo da amostra: no primeiro estudo, foi investigado o sexo masculino, e no segundo, o sexo era predominantemente feminino.

No que diz respeito aos resultados, o primeiro estudo mostrou-se eficiente quanto ao aumento da atividade da telomerase em idosos saudáveis, mesmo com menor tempo de duração da observação, enquanto no segundo, com seis meses de intervenção, não houve diferença no comprimento dos telômeros, sendo a população investigada livre de contraindicações para a terapia de treinamento médico ou medição de desempenho físico, como doenças cardiovasculares, retinopatia diabética e uso regular de medicamentos contendo cortisona.

Já no modelo transversal, um achado comum entre os estudos^{11,12}, foi que a atividade física intensa e moderada é capaz de aumentar o comprimento de TL em idosos. Em ambos os artigos, os autores separaram suas amostras em grupos de níveis de atividade física. As atividades físicas nos dois estudos foram diferentes; apenas o que se manteve igual foi a separação de um grupo que não realizava qualquer exercício.

Quanto às diferenças entre esses estudos, elas podem ser descritas pelo tamanho amostral. O primeiro estudo tinha uma amostra com 814 idosos, e dentre eles 50 eram fumantes e 187 faziam ingestão excessiva de álcool, enquanto o segundo estudo possuía 57 indivíduos com idades de 18 a 72 anos.

A amostra era constituída de indivíduos saudáveis que realizaram EF aeróbico vigoroso, de resistência e endurance, mas não há detalhes de quais são os exercícios; já no primeiro estudo, foram realizados exercícios de alta intensidade (badminton, basquete e esqui), esporte de resistência (musculação e ginástica) e endurance (ciclismo, corrida e patinação em linha). As intensidades não foram relatadas; também houve outros tipos de esportes não

especificados, nem mesmo quanto à intensidade. Os autores concluíram que o TL é preservado com a idade em humanos treinados com exercícios de resistência e está relacionado à capacidade máxima de exercício aeróbio entre idosos saudáveis¹². Nessa amostra, os idosos ativos haviam praticado EF vigoroso regular por mais de 5 anos; já em outro estudo¹¹ os resultados revelam que o maior impacto no TL foi para as atividades esportivas intensas praticadas há pelo menos 10 anos.

O aumento dos telômeros também foi observado em outros estudos. O treinamento moderado e intenso tem capacidade de aumentar os telômeros nas células TCD8⁺ e TCD4⁺. Em seu estudo, a amostra era composta por 46 idosos saudáveis (65-85 anos), que participaram de EF de intensidade moderada (vôlei, basquete ou corrida menor que 6 km, duas a três vezes/semana) em média por 10 anos e de alta intensidade (corrida > 50 km/semana ≥5 dias/semana) em média por 21 anos¹³.

Investigação entre as associações da intensidade e do volume dos exercícios com o comprimento de telômero em idosos em um estudo transversal. Nessa investigação, a amostra era maior, de 700 idosos com média de idade de 68,9 anos, sendo alguns acometidos de doenças metabólicas e/ou fazendo uso de medicamentos para hipertensão¹⁴.

Seus achados foram separados em três variáveis: idade e sexo, volume de exercício e intensidade de exercício por questionário. Os RTLs foram significativamente maiores nas idosas em relação aos idosos e negativamente correlacionados com a idade em ambos os sexos. As mulheres deram mais passos do que os homens, mas a associação entre passos e o RTLs foi observada apenas em homens. O total de

passos dados ($r = 0,202$ e $p = 0,04$) e tempo sedentário ($r = -0,247$ e $p = 0,007$) foi significativamente correlacionado com RTLs em indivíduos de 70 anos. Os autores concluíram, então, que as mulheres apresentaram maior RTL e maior contagem de passos em comparação aos homens. No entanto, o volume de exercício e o comprimento de telômero se correlacionaram positivamente apenas nos homens¹⁴.

A atividade física moderada no momento do estudo foi associada ao comprimento de telômero, porém as intensidades dos exercícios foram distribuídas entre: baixa, moderada e alta intensidade de acordo com as atividades de vida diária que incluíam: ciclismo leve, caminhada, jardinagem, tarefas internas e motociclismo, caminhada rápida, subir escadas, remo, entre outras¹³.

Em um estudo transversal com idosas jogadoras de handebol, comparando-as com jovens jogadoras de futebol de elite, ambos com GC, para avaliar o comprimento dos telômeros e os principais reguladores da biogênese e da função mitocondrial (PGC-1 α e PGC-1 β). O estudo mostrou que tanto o futebol de elite quanto o handebol promovem efeitos benéficos antienvelhecimento em leucócitos em mulheres, incluindo a manutenção do comprimento dos telômeros¹⁵.

Especificamente, jovens jogadoras de futebol de elite demonstraram maior comprimento dos telômeros e maior número de cópias de células mitocondriais em comparação com o GC, enquanto jogadoras idosas de handebol mostraram maior expressão de PGC-1 α e PGC-1 β em comparação com o GC das idosas. Essas adaptações celulares foram correlacionadas positivamente com o VO_{2máx} e a quantidade de exercício semanal em células

mononucleares e linfócitos. Uma característica para os resultados citados nesse estudo é que as comparações foram realizadas entre os grupos ativos e o GC, visto que não foram estudados idosos nas duas modalidades de esportes¹⁵.

Dois estudos realizados com idosas brancas e afro-americanas. No primeiro estudo, a amostra era composta por 1.476 idosas com idade média de 79,2 anos (DP 6,7; variação, 64-95), podendo ter histórico de doenças crônicas. Os exercícios realizados pelas idosas ativas foram: dança lenta, boliche e golfe (leve), ciclismo ao ar livre, ginástica e natação fácil (moderada), exercícios aeróbicos, dança aeróbica e corrida (vigorosa). Elas foram avaliadas durante 2 anos, e como resultado as idosas que participaram de maior quantidade de EF moderado a vigoroso tiveram comprimento de telômero mais longo^{16,17}.

No segundo estudo, foram examinadas as associações entre atividade física total medida por acelerômetro, porém os exercícios realizados pelas idosas não foram descritos, e a amostra foi um pouco menor, de 1.405, com idade entre 64-95 anos. Nessa amostra, as idosas também tinham histórico de doenças crônicas, e aquelas que atendiam às recomendações de $\geq 2,5$ h/semana de atividade física moderada a vigorosa (AFMV), conforme avaliado pelo acelerômetro, tiveram comprimento de telômero mais longo¹⁷.

Estudo investigou se a capacidade aeróbica está associada ao comprimento do telômero no músculo esquelético humano (CTME) e/ou ao comprimento do telômero de leucócitos, em uma ampla faixa etária de indivíduos (18 a 87 anos). Os indivíduos eram aparentemente saudáveis e do sexo masculino. Os autores confirmaram que o comprimento dos

telômeros se encurtam com a idade em leucócitos, e que TL e CTME estão correlacionados. No entanto, o comprimento do telômero não foi associado à idade no músculo esquelético, e a capacidade aeróbica não foi associada a telômeros mais longos em leucócitos ou no músculo esquelético. Além disso, uma correlação significativa foi encontrada entre TL e CTME, indicando que indivíduos com telômeros curtos (ou longos) em um tecido também exibem telômeros curtos (ou longos) em outro tecido¹⁸.

Concluíram que a maior parte da variabilidade do TL foi por conta da idade, e isso parece ser independente da capacidade aeróbica individual, enquanto o CTME parece ser estável (independentemente da idade e do nível de condicionamento físico) ao longo da vida. Os autores discutiram que um dos possíveis motivos para a falta de associação da capacidade aeróbica com o TL possa ter sido a falta de representação de indivíduos com baixo nível de aptidão aeróbica, visto que a coorte estudada era composta por indivíduos de alto nível de condicionamento¹⁸.

O sedentarismo pode afetar o comprimento dos telômeros e acelerar o processo de envelhecimento¹⁹. Em outras literaturas, foram demonstrados os efeitos positivos do exercício físico sobre marcadores inflamatórios^{20,21}.

Como o EO estimula a produção de citocinas inflamatórias, é plausível que o EF altere o processo inflamatório via redução do EO, podendo ser uma alternativa eficaz para a manutenção da integridade das proteínas estabilizadoras dos telômeros em humanos²².

O EF manteve as proteínas estabilizadoras dos TL em ratos e humanos. Em atletas de endurance, houve

aumento da atividade da telomerase e da expressão das proteínas estabilizadoras dos telômeros. O grupo dos ratos que praticaram corrida apresentou aumento da atividade da telomerase, da expressão de proteínas do telômero do endotélio da aorta torácica e das células mononucleares circulantes²³.

O exercício moderado promoveu efeito protetor no comprimento telomeral de células mononucleadas de indivíduos de meia-idade e idosos¹. A associação entre o aumento do nível de atividade física e TL mais longos¹⁹.

As adaptações ao EF, apesar das controvérsias sobre os mecanismos envolvidos, promovem maior resistência tecidual a desafios oxidativos. A magnitude da melhora do sistema de defesa antioxidante depende das cargas de treinamento²⁴. Os autores demonstraram ainda que, quanto maior o $VO_{2máx}$, em triatletas, maior é a atividade da enzima antioxidante glutationa peroxidase, protegendo o organismo do dano à membrana celular^{25,26}.

A proteassoma tem sido descrita com a principal via proteolítica intracelular para a degradação de proteínas oxidadas presentes no citosol e no núcleo, que estão aumentadas com o envelhecimento, e a *Lon protease*, para a degradação de proteínas oxidadas da matriz mitocondrial. A oxidação das proteínas com o envelhecimento é corroborada pela reação com as espécies reativas do oxigênio que são formadas durante a respiração pela cadeia transportadora de elétrons mitocondrial e que estão produzidos em maior quantidade com o envelhecimento devido a disfunção mitocondrial e pela disfunção na resposta antioxidante celular²⁷.

O treinamento aeróbico de intensidade moderada tem sido recomendado para evitar doenças

associadas ao envelhecimento em idosos, entretanto, pode não ser intenso o suficiente para aumentar o VO_{2pico} . O treinamento habitual de alta intensidade, necessário para o nível de competição de elite, é capaz de aumentar as defesas antioxidantes²⁸.

O aumento significativo na atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e GPx em linfócitos de homens ativos após treino intervalado de alta intensidade. Nesta revisão, não foram incluídos artigos que abordaram essa modalidade de treino²⁹.

De acordo com os autores, esses achados indicam que os linfócitos respondem ao EO do EF com o aumento da atividade enzimática antioxidante e sugerem que eles devem se tornar mais resistentes a episódios subsequentes de EO.

O aumento da atividade do sistema de defesa antioxidante em mulheres obesas de meia-idade após treinamento aeróbico, indicando que essas variações induzidas pelo exercício nas enzimas antioxidantes podem ser relevantes na manutenção do comprimento dos telômeros³⁰.

Conclusão

O TF aeróbico contínuo de intensidade moderada ou alta, durante pelo menos 5 anos, aumenta o comprimento dos telômeros, enquanto o treino resistido ondulatorio de 12 semanas de intensidade moderada progredindo para alta mostrou-se eficiente no aumento da atividade da telomerase na mesma população.

Referências

1. Ludlow AT, Roth SM. Physical Activity and Telomere Biology: Exploring the Link with Aging-Related Disease Prevention. *Journal of Aging Research*. 2011; 2011:1-12.
2. Pinto AR. Telomere protein complexes and interactions with telomerase in telomere

- maintenance. *Frontiers in Bioscience*. 2011; 16(1):187.
3. Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, Oelmann S, Schaefer MR, Schnapp G, et al. Control of Human Telomere Length by TRF1 and TRF2. *Molecular and Cellular Biology*. 2000; 20(5):1659-68.
 4. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clinical Science*. 2011; 120(10):427-40.
 5. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White Cell Telomere Length and Risk of Premature Myocardial Infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23(5):842-6.
 6. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006; 5(4):325-30.
 7. Kurz DJ. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *Journal of Cell Science*. 2004; 117(11):2417-26.
 8. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007; 6(5):639-47.
 9. Hooshmand-Moghadam B, Eskandari M, Golestani F, Rezae S, Mahmoudi N, Gaeini AA. The effect of 12-week resistance exercise training on serum levels of cellular aging process parameters in elderly men. *Experimental Gerontology*. 2020; 141:111090.
 10. Tosevska A, Franzke B, Hofmann M, Vierheilig I, Schober-Halper B, Oesen S, et al. Circulating cell-free DNA, telomere length and bilirubin in the Vienna Active Ageing Study: exploratory analysis of a randomized, controlled trial. *Scientific Reports*. 2016; 6(1).
 11. Saßenroth D, Meyer A, Salewsky B, Kroh M, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, et al. Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life – Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). Saretzki G, editor. *PLOS ONE*. 2015; 10(12):e0142131.
 12. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2010; 131(2):165-7.
 13. Silva LCR, de Araújo AL, Fernandes JR, Matias MST, Silva PR, Duarte AJS, 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*. 2016; 38(1).
 14. Stenbäck V, Mutt SJ, Leppäluoto J, Gagnon DD, Mäkelä KA, Jokelainen J, et al. Association of Physical Activity With Telomere Length Among Elderly Adults - The Oulu Cohort 1945. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10.
 15. Hagman M, Frstrup B, Michelin R, Krustup P, Asghar M. Football and team handball training postpone cellular aging in women. *Scientific Reports*. 2021; 11(1).
 16. Shadyab AH, LaMonte MJ, Kooperberg C, Reiner AP, Carty CL, Manini TM, et al. Association of Accelerometer-Measured Physical Activity With Leukocyte Telomere Length Among Older Women. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017; 72(11):1532-7.
 17. Shadyab AH, LaMonte MJ, Kooperberg C, Reiner AP, Carty CL, Manini TM, et al. Leisure-time physical activity and leukocyte telomere length among older women. *Experimental Gerontology*. 2017; 95:141-7.
 18. Hiam D, Smith C, Voisin S, Denham J, Yan X, Landen S, et al. Aerobic capacity and telomere length in human skeletal muscle and leukocytes across the lifespan. *Aging*. 2020; 12(1):359-69.
 19. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(2):154-8.
 20. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(10):1563-9.
 21. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary

heart disease patients. *International Journal of Cardiology*. 2005; 100(1):93-9.

22. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell and Tissue Research*. 2008; 335(1):191-203.

23. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, et al. Physical Exercise Prevents Cellular Senescence in Circulating Leukocytes and in the Vessel Wall. *Circulation*. 2009; 120(24):2438-47.

24. Margaritis I, Tessier F, Richard M-J, Marconnet P. No Evidence of Oxidative Stress After a Triathlon Race in Highly Trained Competitors. *International Journal of Sports Medicine*. 1997; 18(03):186-90.

25. Carrard G, Bulteau A-L, Petropoulos I, Friguet B. Impairment of proteasome structure and function in aging. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2002; 34(11):1461-74.

26. Friguet B. Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS Letters*. 2006; 580(12):2910-6.

27. Cadenas E, Davies KJA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. This article is dedicated to the memory of our dear friend, colleague, and mentor Lars Ernster (1920–1998), in gratitude for all he gave to us. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000; 29(3-4):222-30.

28. Nemoto K, Gen-no H, Masuki S, Okazaki K, Nose H. Effects of High-Intensity Interval Walking Training on Physical Fitness and Blood Pressure in Middle-Aged and Older People. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(7):803-11.

29. Fisher G, Schwartz DD, Quindry J, Barberio MD, Foster EB, Jones KW, et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2011; 110(3):730-7.

30. Shin Yun-A, Lee J-H, Song W, Jun T-W. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008; 129(5):254-60.