

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional

Fabiana Souza Máximo Pereira

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO LEUCOCITÁRIO ESTÁ ASSOCIADO À
DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE FÍSICO FUNCIONAL EM IDOSOS?**

Diamantina

2019

Fabiana Souza Máximo Pereira

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO LEUCOCITÁRIO ESTÁ ASSOCIADO À
DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE
FÍSICO FUNCIONAL EM IDOSOS?**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dra. Adriana Netto Parentoni

Coorientadora: Prof^a. Dra. Lygia Paccini Lustosa

Diamantina

2019

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

P436c Pereira, Fabiana Souza Máximo.
 Comprimento telomérico leucocitário está associado à
 diminuição da capacidade físico funcional em idosos? / Fabiana
 Souza Máximo Pereira, 2019.
 86 p. : il.

 Orientadora: Adriana Netto Parentoni
 Coorientadora: Lygia Paccini Lustosa

 Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em
 Reabilitação e Desempenho Funcional) - Universidade Federal
 dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2019.

 1. Encurtamento telomérico. 2. Incapacidade funcional. 3.
 Idosos. I. Parentoni, Adriana Netto. II. Lustosa, Lygia Paccini.
 III. Título. IV. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha
 e Mucuri.

CDD 615.82

Ficha Catalográfica – Sistema de Bibliotecas/UFVJM
Bibliotecária: Jullyele Hubner Costa – CRB6/2972

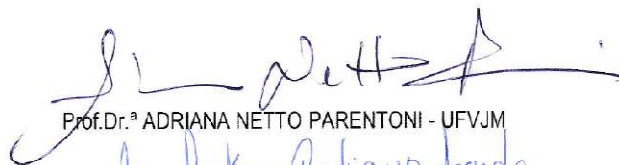
FABIANA SOUZA MÁXIMO PEREIRA

Comprimento telomérico leucocitário está associado à diminuição da capacidade físico funcional em idosos?

Dissertação apresentada ao MESTRADO EM REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FUNCIONAL, nível de MESTRADO como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA EM REABILITAÇÃO E DESEMPENHO FUNCIONAL

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Adriana Netto Parentoni

Data da aprovação : 05/12/2019



Prof.Dr.^a ADRIANA NETTO PARENTONI - UFVJM



Prof.Dr.^a ANA CRISTINA RODRIGUES LACERDA - UFVJM



Prof.Dr. FERNANDO RUSSOCOSTA DO BOMFIM - FHO

*Dedico este trabalho ao meu marido Ronaldo e meus filhos
Miguel e Helena, por serem sempre o meu
motivo de inspiração e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de muito estudo e empenho, várias etapas foram vencidas. Algumas pessoas foram essenciais para a realização desse sonho, e por isso gostaria de demonstrar minha sincera gratidão em algumas poucas palavras.

Agradeço a toda minha família “multidisciplinar” (biólogo, fisioterapeuta, advogada, turismóloga e engenheiro) que me ajudou em todas as fases do estudo. Em especial, o agradecimento a duas pessoas, que estiveram presentes em todas as etapas.

Agradeço à minha mãe Leani, minha mestre e incentivadora e que, de forma sempre delicada, conseguiu me mostrar que cada erro é um aprendizado para a próxima fase. Meu exemplo de vida e modelo a ser seguido.

Ao meu marido Ronaldo, que com muita paciência, me ensinou desde os primeiros passos do laboratório até as formas mais complexas da estatística. Sempre com bom humor e carinho para que eu não perdesse o ânimo. Claro, que sua função como pai foi também primordial, pois, algumas vezes, os meus pequenos Miguel e Helena, não permitiam que me concentrasse por completo nas atividades do estudo.

Agradeço aos meus filhos, que mesmo ainda sem entenderem a importância desse estudo, demonstraram todo amor e carinho nos momentos difíceis.

Obrigada às minhas irmãs e ao meu pai pelo grande incentivo para o término da pesquisa.

Aos meus amigos, do trabalho e do mestrado, agradeço pelo apoio e incentivo para o enfrentamento das dificuldades, sempre me ouvindo e me aconselhando.

À minha orientadora, que sempre de forma leve e com um bom humor inigualável, me apoiava a enfrentar todas as adversidades. Agradecimentos sinceros por me ensinar e dividir toda a sua experiência comigo.

À Deus, muito obrigada, por iluminar todos os meus caminhos e escolhas, permitindo que mais essa vitória fosse alcançada!

*“O que vale na vida não é o ponto de partida
e sim a caminhada. Caminhando e
semeando, no fim terás o que colher.”*

Cora Coralina

RESUMO

A capacidade funcional em idosos é o resultado de uma interação entre saúde física e mental, fatores socioeconômicos e culturais, além de fatores pessoais e ambientais. O comprimento dos telômeros de leucócitos nos idosos tem sido associado positivamente ao curso e hábitos de vida saudáveis. Os fatores que interferem no encurtamento dos telômeros são semelhantes aos que podem estar associados à diminuição da capacidade física funcional. **Objetivo:** Investigar a relação entre o comprimento médio dos telômeros em leucócitos e a capacidade física funcional em idosos da comunidade. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, com uma sub amostra de estudo multicêntrico, realizado com idosos comunitários. A caracterização da amostra foi realizada utilizando um questionário clínico sociodemográfico. O comprimento dos telômeros foi avaliado por reação quantitativa em cadeia da polimerase e a capacidade física funcional foi avaliada pelo *Short Physical Performance Battery*. A estatística descritiva foi usada para a caracterização da amostra. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para verificar a correlação entre o comprimento dos telômeros e a capacidade físico funcional avaliada pelo SPPB. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para determinar as possíveis diferenças significativas entre as categorias baixa, moderada e boa performance no teste SPPB. O teste Mann Whitney foi usado para comparar o desempenho dos idosos categorizados pelo SPPB com o comprimento telomérico. Para verificar se algum dos domínios do SPPB apresentava impacto diferenciado na capacidade físico funcional foi utilizado um modelo de regressão multivariado. O nível de significância adotado foi $\alpha = 0.05$ para todas as variáveis investigadas. Foi usado o programa GraphPad Prism for Windows (version 5.0) para a realização das análises dos dados e o R for Windows foi usado para as análises multivariadas. (version 3.5.1 *The R Foundation for Statistical Computing*). **Resultados:** Foram incluídos 113 idosos ($70 \pm 5,4$ anos; 75 mulheres e 38 homens). Inesperadamente, verificou-se que o menor comprimento relativo dos telômeros foi associado a um melhor desempenho físico-funcional no escore global da *Short Physical Performance Battery* ($p = 0,0002$; $R^2 = -0,3436$). **Conclusão:** No presente estudo o encurtamento dos telômeros foi observado com o aumento da idade, mas não foi associado à diminuição da capacidade física funcional. A funcionalidade é um contexto amplo e multidimensional, envolvendo o entrelaçamento de fatores biopsicossociais e culturais e mesmo que o comprimento telomérico leucocitário possa não ser considerado um marcador do envelhecimento funcional, ele ainda pode desempenhar um papel importante em estudos longitudinais que tentam elucidar as teorias do processo de envelhecimento. Estudos futuros

devem ser incentivados com populações de idosos diferenciadas e com o uso de técnicas mais acuradas, em subpopulações de células para mensuração dos telômeros.

Palavras chave: Encurtamento telomérico, incapacidade funcional, idosos

ABSTRACT

Functional capacity in the elderly is the result of an interaction between physical and mental health, socioeconomic and cultural factors, as well as personal and environmental factors. Leukocyte telomere length in the elderly has been positively associated with healthy living and physical activity. Factors that interfere with telomere shortening are similar to those that may be associated with decreasing functional physical capacity. **Objective:** To investigate the relationship between mean leukocyte telomere length and functional physical capacity in community-dwelling elders. **Methods:** This is an observational, cross-sectional, study conducted with community dwelling elders. Sample characterization was performed using a sociodemographic clinical questionnaire. Telomere length was evaluated by quantitative polymerase chain reaction and functional physical capacity was evaluated by the Short Physical Performance Battery. The descriptive statistics of central tendency (mean and median) and variability (amplitude and standard deviation) were evaluated in the data sets. The Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between relative telomere length and functional physical capacity. The Kruskal-Wallis test was used to determine whether there were significant differences between the low, moderate, and good performance scores in the SPPB test. The Mann Whitney test was used to compare SPPB categories with telomere length. The significance level was $\alpha = 0.05$ for all variables investigated. Multivariate regression model was used to investigate the impact of each SPPB domain on the functional physical capacity. GraphPad Prism for Windows (version 5.0) was used for performing statistical analysis of the data. R for Windows (version 3.5.1, The R Foundation for Statistical Computing) was used for multivariate regression analysis. **Results:** A total of 113 elderly individuals (Age 70 ± 5.4 years; 75 women and 38 men) were enrolled in this study. Unexpectedly, it was found that lower relative telomere length was associated with better physical-functional performance in the global Short Physical Performance Battery

score ($p = 0.0002$; $R^2 = -0.3436$). **Conclusion:** In the present study, telomere shortening was observed with increasing age, but was not associated with decreased functional physical capacity. Functionality is broad and multidimensional, involving the connection of biopsychosocial and cultural factors. While leukocyte telomere length may not be considered a marker of functional aging in an elderly cohort, it can still play an important role in longitudinal studies which attempt to elucidate process theories. Future studies should be encouraged with differentiated elderly populations and with the use of more accurate techniques in cell subpopulations for measuring telomeres.

Keywords: Relative telomere length, elders, functionally impaired

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIF - Classificação Internacional de Funcionalidade e Saude

CIMTC - Medida da espessura da íntima-média carotídea

DALY - Disability Adjust Life Year

DEXA - Dual X-ray absorptiometry

DNA- Ácido desoxirribonucléico

DP - Desvio padrão

FISH - Hibridação in situ por Fluorescência

GBD - Global Burden of Disease Study

LTLs - leukocyte telomere length distribution

MEEM- Mini Exame do Estado Mental

mLTLs - mean leukocyte telomere length

Pb - Pares de bases

PNAD - Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílio

POT1- Protection of telomeres protein 1

PCRq – Reação em cadeia da polimerase quantitativa

SPPB- *Short Physical Performance Battery*

SB - Southern blot

STELA - Análise do comprimento dos telômeros simples

TeSLA - Ensaio de menor comprimento dos telômeros

TINT1/PIP1/PTOP1 - interacting protein

TTAGGG- Timina-Timina-Adenina-Guanina- Guanina- Guanina

TRF1- Telomeric repeat binding factor 1

TRF2- Telomeric repeat binding factor 2

RAP1 - Repressor/activator protein 1

UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais

UFVJM- Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

YLLs - Years of Life Lost - Anos de vida perdidos

YLD - *Years Lived with Disability*) Anos de vida perdidos devido à incapacidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 <i>Envelhecimento Populacional</i>	12
1.2 <i>Teorias do Envelhecimento</i>	14
1.3 <i>Teoria do Encurtamento Telomérico</i>	15
1.4 <i>Técnicas usadas para a mensuração do comprimento telomérico</i>	17
1.5 <i>Funcionalidade e Capacidade Física Funcional em Idosos</i>	18
1.6 <i>Comprimento Telomérico e Funcionalidade</i>	22
2.0 REFERÊNCIAS	25
3.0 ARTIGO	29
4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
5.0 REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE – A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65
APÊNDICE – B. FICHA COM O PROTOCOLO DOS PROCEDIMENTOS	67
ANEXO 1. AVALIAÇÃO DO ESTADO COGNITIVO (MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM)	73
ANEXO 2. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	76
ANEXO 3. NORMAS DA REVISTA	82

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento Populacional

O envelhecimento mundial e nacional é uma realidade. De acordo com o World Population Prospects 2019 (United Nations,2019), em 2050, 1 em cada 6 pessoas no mundo serão maiores de 65 anos, atualmente essa proporção é de 1 em cada 11 indivíduos. No Brasil, segundo o IBGE, em 2015 o número de idosos ultrapassou 11,7% da população brasileira e, em 2025 esse valor relativo corresponderá a 16,2% da população geral (BRASIL, 2015).

A aceleração da transição demográfica no Brasil pode ser explicada pela redução na taxa de fecundidade e mortalidade infantil, bem como pelo aumento da expectativa de vida (MORAES, 2012). Essa rápida mudança no perfil demográfico do nosso país vem associada a uma transição epidemiológica, que consiste na prevalência de doenças crônico degenerativas em detrimento daquelas de etiologia infecto contagiosas (MORAES, 2012; WICHMANN; AREOSA; ROOS, 2011). A OMS define o envelhecimento saudável como o “processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que permite o bem-estar na idade avançada (LUDLOW *et al.*, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Dessa forma, o desenvolvimento de indicadores de saúde que contemplem não somente as doenças, mas também as incapacidades presentes nos indivíduos ocasionadas pela transição epidemiológica, seria uma das alternativas propostas internacionalmente.

Em 1990, a ‘*Harvard Centre for Population and Development Studies*’, com a colaboração do Banco Mundial e da OMS, desenvolveu uma pesquisa intitulada de ‘*Global Burden of Disease Study*’(GBD) (LOPEZ; MURRAY, 1998) O grupo de pesquisadores do GBD desenvolveu um indicador denominado *DALY (Disability Adjust Life Year – Anos de Vida Ajustados por Incapacidade)*, que retrata universalmente o impacto causado pela doença e pela incapacidade nos indivíduos ao longo da sua vida. Por meio desse indicador, são analisados dados de morbidade (qualidade de vida perdida) e de mortalidade (quantidade de vida perdida). O *DALY* reflete os anos de vida perdidos devido à morte prematura (YLLs - *Years of Life Lost*) e os anos de vida perdidos devido à incapacidade (YLD - *Years Lived with Disability*) em decorrência de determinados estados de saúde. A unidade comum de medida usada é o tempo, que incorpora o impacto da incapacidade e desconta o tempo perdido. Assim sendo, pode-se utilizar esse indicador e o mesmo padrão de avaliação para todos os países, o que torna

possível a comparação dos resultados obtidos (LOPEZ; MURRAY, 1998; MELSE *et al.*, 2000). A transição epidemiológica do nosso país foi verificada pelo Ministério da Saúde Brasileiro, ao realizar, em 2006, um estudo no qual analisou-se a população brasileira de acordo com os indicativos propostos pelo ‘*Global Burden of Disease Study*’ (GBD). Os resultados desse estudo mostraram que, embora ainda persista uma morbidade por doenças infecto-contagiosas (12,5%), a morbimortalidade da nossa população por doenças não transmissíveis já chegava a 61,8%. No Brasil para o indicador de saúde dos estudos da carga de doença, o DALY foi de 66,3% (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MARINHO *et al.*, 2018). Todos esses indicadores são atualizados e calculados, em 195 países, 20 grupos etários e em ambos os sexos, com metodologia padronizada e mostra que a transição epidemiológica para doenças não transmissíveis e riscos relacionados estão ocorrendo em âmbito nacional (MARINHO *et al.*, 2018).

A utilização deste indicador propicia a identificação de prioridades em função do perfil epidemiológico, facilitando a tomada de decisões e destinação adequada de recursos por parte dos gestores de saúde, bem como medem o impacto da mortalidade e dos problemas relacionados à saúde que afetam a qualidade de vida da população (SCHRAMM *et al.*, 2004).

O crescimento da população idosa e aumento de doenças crônicas degenerativas e incapacitantes ocasionará um aumento dos custos dos serviços de saúde, do número de tratamentos e hospitalizações sobrecarregando o sistema de saúde, principalmente se não houver a curto prazo políticas públicas preparadas para esse evento (CAMARANO, 2014; VERAS, 2012). As projeções confirmam um dispêndio com internações crescentes com gastos de R\$ 5,1 bilhões em 2020, chegando a R\$ 11,3 bilhões no ano de 2030. (BRASIL, 2009)

Se, por um lado, o aumento da longevidade é considerado um triunfo do desenvolvimento e uma das grandes conquistas da humanidade, por outro, o envelhecimento apresenta desafios econômicos e sociais.

Para fazer face aos desafios, uma das alternativas é conhecer a população que envelhece sua heterogeneidade e individualidades. Assim como os demais grupos etários, a população idosa apresenta sob o ponto de vista biopsicosocial características bastante diversas em relação à idade, sexo, raça/cor, educação, renda, saúde e cultura e todos esses fatores são permeados por hábitos de vida e o ambiente em que vive (PAD-

MG, 2011; TEIXEIRA, CARMEN, 2010). Essa transição demográfica promove um incentivo para as buscas por respostas de como ocorre o processo do envelhecimento biopsicossocial. Em termos biológicos, envelhecemos da mesma forma? Como ocorre o processo do envelhecimento?

1.2 Teorias do Envelhecimento

Existem inúmeras teorias do envelhecimento. As teorias biológicas do envelhecimento examinam o tema sob a ótica da degeneração da função e das estruturas dos sistemas orgânicos e das células. Segundo Moreira (MOREIRA, 2016), o modelo proposto por Arking em 2008, para classificar as teorias biológicas do envelhecimento seria o mais didático. Arking agrupa as teorias biológicas em 2 grupos: Grupo 1: Teorias Estocásticas que seriam as seguintes: Proteínas alteradas; Dano e reparo do DNA; Catástrofe do erro; Desdiferenciação; Dano oxidativo; Mudanças protéicas; Grupo 2: Teorias Sistêmicas que seriam: as Metabólicas; Genéticas; Apoptose; Neuroendócrinas e Imunológicas. Por outro lado, Teixeira e Guariento defendem as Teorias Programadas e Estocásticas. Segundo as autoras, as Teorias Programadas seriam correspondentes a etapas específicas da vida (crescimento, maturidade, senescência e morte) e as teorias estocásticas estariam condicionadas a alterações aleatórias moleculares e celulares progressivas que promovem danos a estruturas biológicas (TEIXEIRA, GUARIENTO 2010). As teorias de fundo biológico tendem a focalizar os problemas que afetam a precisão do sistema orgânico durante o processo de envelhecimento, sejam eles de origem genética, metabólica, celular ou molecular (FARINATTI, 2002). As teorias estocásticas trabalham com a hipótese de que o envelhecimento dependeria do acúmulo de agressões ambientais que atingem um nível incompatível com a manutenção das funções orgânicas e da vida (FARINATTI, 2002). Todas essas teorias necessitam de comprovação definitiva, nenhuma delas tendo condições de sobrepor-se às outras.

Entretanto, segundo Teixeira e Neri devem ser considerados em todas as teorias o gênero, fatores sócio econômicos, níveis de escolaridade, personalidade e história passada, os autores ressaltam que esses são importantes elementos que determinam impactos de como o indivíduo vai envelhecer. *“Envelhecer bem é uma questão pragmática de valores particulares que permeiam o curso da vida, incluindo as condições próximas da morte”* (TEIXEIRA; NERI, 2008).

O conceito de envelhecimento funcional é determinado por quão bem uma pessoa funciona em um ambiente físico e social em comparação a outras de mesma idade cronológica. Por exemplo, uma pessoa de 90 anos com boa saúde física pode ser funcionalmente mais jovem do que uma de 65 anos que não está em boas condições (PAPALIA; OLDS; FELDMAN, 2006). A idade funcional não é determinada somente pela idade cronológica ou biológica, mas consiste em uma consequência das experiências passadas, da forma como se vive e se administra a própria vida no presente e de expectativas futuras; é, portanto, uma integração entre as vivências pessoais e o contexto social e cultural em determinada época, e nele estão envolvidos diferentes aspectos tais como: biológico, cronológico, psicológicos e sociais.

1.3 Teoria do Encurtamento Telomérico

Uma das teorias mais promissoras e aceitas em termos genético desenvolvimentista é a Teoria do Encurtamento dos Telômeros. Sabe-se hoje, que após cada divisão celular, ao longo do tempo, trechos de DNA podem ser copiados de forma ineficiente, e com isso, os telômeros tendem a encurtar. Este fenômeno seria responsável pela senescência celular e futuramente, pela incapacidade de replicação das células. Os telômeros são estruturas nucleoprotéicas de comprimento variável, constituídas por sequências repetidas de bases (TTAGGG), de cadeia dupla e por um complexo protéico específico designado por shelterin. Este complexo é constituído por seis proteínas: TRF1 (Telomeric repeat binding factor 1), TRF2 (Telomeric repeat binding factor 2), RAP1 (Repressor/activator protein 1), TIN2 (TRF1 interacting protein 2), TINT1/PIP1/PTOP1 (TTP1- também designado por POT1-interacting protein) e POT1 (Protection of telomeres protein 1). A sua função consiste em auxiliar a manutenção de toda a informação genética contida no cromossomo. Além disso, para evitar que ocorra perda de genes, nas extremidades cromossômicas, se encontram saliências ricas em guaninas, que se dobram conduzindo à formação de um laço (T-Loop) com o auxílio de TRF2. Auxiliando o processo de manutenção gênica, a telomerase, uma enzima DNA polimerase, auxilia na reconstrução do telômero, através da adição de nucleotídeos (WANG, 2015). A formação e ação destes processos protegem as extremidades dos cromossomos e ajudam a manter a integridade genômica, impedindo a degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e, conseqüente, encurtamento telomérico.

ZHANG e colaboradores demonstraram a relação entre a imunidade celular e suas alterações normais no envelhecimento, com o encurtamento telomérico. Para esse pesquisador e sua equipe, os telômeros e a telomerase desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase celular, sendo que, a imunosenescência mediada pelo encurtamento daquela estrutura parece afetar o funcionamento dos órgãos vitais e as funções fisiológicas essenciais (ZHANG *et al.*, 2016).

Evidências mostraram que a diminuição no comprimento telomérico leucocitário foi associada ao envelhecimento celular, a várias doenças crônicas em diferentes populações (BHUPATIRAJU *et al.*, 2012; KARK *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2009), à dor (HASSETT *et al.*, 2012) e, ao stress (SIBILLE *et al.*, 2012). Fatores intrínsecos e/ou ambientais além do curso e hábitos de vida saudáveis, como a prática de atividade física parecem , contribuir também, para um maior ou menor encurtamento telomérico leucocitário em idosos (ARSENIS *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2016).

Em uma revisão sistemática, foi demonstrado que a exposição precoce a eventos estressantes na infância e na vida adulta foi associado também ao encurtamento dos telômeros na maioria dos estudos incluídos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Por outro lado, para outros pesquisadores (CHILTON; O'BRIEN; CHARCHAR, 2017) o comprimento dos telômeros não atende aos critérios básicos para ser um biomarcador de envelhecimento e, pelo menos 50% dos principais estudos não conseguiram encontrar associações com a idade cronológica e com a atividade física. Esses autores argumentam que o encurtamento telomérico não consegue cumprir totalmente os critérios propostos pela *The American Federation of Aging Research* que são os seguintes: 1. Deve-se prever a taxa de envelhecimento e, portanto, ser um melhor preditor de tempo de vida do que a idade cronológica 2. Deve refletir e monitorar os processos fisiológicos subjacentes ao envelhecimento 3. Ser uma medida repetível, discreta e inofensiva 4. E deve ser testável em modelos animais. Os autores concluem que o comprimento telomérico é altamente variável no nascimento e o seu comprimento é influenciado por fatores genéticos, hereditários e pela idade paterna na concepção e o seu comprimento pode oscilar ao longo da vida refletindo exposições frente a situações estressantes inflamatórias e oxidativas e pode diferir entre os sexos. Os autores apontam também para futuros estudos que devem ser envidados sobre o tema.

O estudo de Liu e Kawachi visou verificar se o stress crônico e as experiências de discriminação racial a longo prazo poderiam ocasionar um impacto psicológico e afetar as respostas fisiológicas incluindo o comprimento telomérico em 3868 participantes adultos Negros não-hispânicos e Brancos não-hispânicos que participaram do *Health and Retirement Study*. Os autores não encontraram diferenças no comprimento dos telômeros para participantes negros e brancos que relataram tratamento injusto vitalício ($\beta = 0,09$; IC95%, -0,33 a 0,15) ou discriminação cotidiana ($\beta = 0,04$; IC95%, -0,12 a 0,40). Entretanto a discriminação cotidiana foi associada ao encurtamento do comprimento dos telômeros entre adultos negros mais velhos ($\beta = -0,23$; IC95%, -0,44 a -0,01), mas não entre os brancos ($\beta = 0,05$; IC95%, -0,01 a 0,10). Enfim, como toda teoria, a do encurtamento telomérico ainda necessita de estudos em varias areas do saber para a sua elucidação e validação (LIU; KAWACHI, 2017).

1.4 Técnicas usadas para a mensuração do comprimento telomérico

Diversos métodos têm sido utilizados para a mensuração do comprimento telomérico: 1) Southern blot (SB) que analisa as proteínas do tipo TRF; 2) PCRq; 3) FISH- Hibridação *in situ* por Fluorescência, que é uma técnica de citogenética molecular que utiliza sondas de DNA marcadas com fluorescência para detectar anomalias cromossômicas como microdeleções e rearranjos complexos; 4) análise do comprimento dos telômeros simples (STELA) e ensaio de menor comprimento dos telômeros (TeSLA), medições em telômeros individuais com base em uma combinação de PCR e Southern blot (SB).

Atualmente, ainda existem discussões sobre qual método é o mais adequado, principalmente entre PCRq e o SB. As vantagens do método qPCR são o seu alto rendimento e baixo custo. O SB considerado o “padrão ouro”, esse teste permite quantificação do comprimento dos telômeros em valores absolutos, entretanto é um metodo de maior complexidade tecnica, oneroso, requerendo maior quantidade de DNA na amostra e um maior tempo de processamento para a realização dos ensaios e faz uso de marcação radioativa.

Fredrich e colaboradores relataram que o desenvolvimento das pesquisas com a mensuração dos telômeros deve prosseguir com cautela. Os autores relatam que os estudos tem mensurado o comprimento dos telômeros em vários tecidos humanos e, não se sabe sobre a perda individual de telômeros em diferentes tecidos do mesmo

doador. Os autores avaliaram o comprimento telomérico em três tecidos não relacionados (leucócitos, pele e tecido sinovial) de nove pacientes idosos (faixa etária de 73 a 95 anos). Os resultados demonstraram que dependendo da taxa de proliferação específica do tecido, foi encontrado telômeros significativamente mais curtos (6546 +/- 519 pb, média +/- DP) nos leucócitos em comparação com a pele (7792 +/- 596 pb, P <0,01) e tecido sinovial (7910+ / -420 pb, P <0,001) (FRIEDRICH *et al.*, 2000).

Por outro lado uma pesquisa 2019 de Toupance e colaboradores com amostras de leucócitos que foram doadas em duas ocasiões (8 anos de intervalo) por 72 participantes do estudo ADELAHYDE no qual o comprimento dos telômeros foi medido (Southern blotting dos fragmentos de restrição terminais). Indivíduos com mLTLs (mean leukocyte telomere length) comparáveis exibiram diferentes formas de LTLDs (leukocyte telomere length distribution). A variação interindividual na forma de LTLD foi muito maior do que a variação intra-individual entre as amostras de leucócitos de linha de base e de acompanhamento. Estes resultados mostraram uma estabilidade individual importante da forma de LTLD ao longo do tempo, indicando que cada indivíduo tem uma característica de significação de LTLD (TOUPANCE *et al.*, 2019).

1.5 Funcionalidade e Capacidade Física Funcional em Idosos

Nos idosos, uma boa qualidade de vida está diretamente ligada a uma independência funcional. A manutenção da funcionalidade é uma meta para gerontólogos e geriatras. A funcionalidade é definida como a capacidade de gerir a própria vida (autonomia) ou cuidar de si mesmo (independência), ela é a base do conceito de saúde para o idoso, além de ser o ponto inicial em sua avaliação. A funcionalidade é hoje o grande paradigma da Geriatria, pois é necessário entender como o comprometimento da saúde física, mental, a autonomia, a integração social, o suporte familiar e a independência econômica podem afetar a capacidade funcional do idoso longo. Isso nos leva a crer, que a capacidade funcional não significa ausência de sintomas ou disfunções e sim um equilíbrio, um controle das diferentes dimensões que compõem esse constructo (WHO, 2013).

A funcionalidade, de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade e Saúde (CIF) é um termo que abrange todas as funções do corpo, atividades e participação. As funções e estruturas do corpo são as funções fisiológicas dos sistemas orgânicos do corpo. Atividade significa a execução de tarefas ou ações

pelo indivíduo, enquanto participação seria o envolvimento do indivíduo em situações da vida diária (OMS, 2003).

Por outro lado, a incapacidade em termos da CIF é definida como disfunção na estrutura e função do corpo, limitação da atividade e restrição na participação social e que, todos esses domínios podem ser influenciados pelos fatores ambientais e pessoais (ESCORPIZO, 2014). Dessa forma, a incapacidade pode ser influenciada por diversos fatores, englobando aspectos biológicos, psicológicos, sociais, como as características pessoais, envelhecimento, estilo de vida e condições de saúde (WADDELL, 1992).

Segundo a CIF os termos desempenho e capacidade são usados para diferenciar o estado funcional dos indivíduos. O desempenho funcional descreve o que o indivíduo consegue fazer no seu ambiente habitual, ou seja, no contexto real em que vive. O termo capacidade física representa a habilidade de um indivíduo para executar uma tarefa ou ação em um ambiente padronizado (OCARINO *et al.*, 2009; OMS, 2003).

A boa funcionalidade e o envelhecimento bem sucedido estão associados com maiores níveis de satisfação, bem estar subjetivo, maior senso de autoeficácia e controle pessoal, maior rede de relações sociais, melhor saúde e independências física e mental a despeito da presença de doenças crônicas (GUIMARÃES, 2007). No extremo oposto, a funcionalidade relacionada à fragilidade, está associada à mortalidade, comorbidades, dependência funcional, institucionalizações, hospitalizações, insuficiência cognitiva, incontinência urinária, quedas dentre outras (BÉLAND; ZUNZUNEGUI, 1999). Dessa forma, o constructo funcionalidade é amplo e multifatorial e por esta razão não podemos nos embasar somente nos testes de desempenho físico funcional para avaliá-lo.

A dimensão física da funcionalidade, manutenção da massa força e desempenho musculares é importante, entretanto, ela é permeada por múltiplos fatores biopsicosociais. No Brasil, os estudos epidemiológicos que se propõem a avaliar a funcionalidade de idosos são escassos e apontam que variáveis múltiplas e diversidades sócio culturais podem permear esse constructo.

Um estudo dos poucos estudos epidemiológicos com 16.186 mulheres brasileiras (PARAHYBA; SIMÕES, 2006), a partir dos dados coletados pela PNAD, avaliou a dificuldade das participantes em realizar atividades básicas de vida diária, correr, levantar um peso, fazer esportes, realizar trabalhos pesados, trabalho doméstico, subir escadas, abaixar, ajoelhar e caminhar 1 km ou 100 m. Esse estudo apontou que as mulheres declararam incapacidade funcional em maior proporção que os homens.

Observou-se, também, o caráter progressivo da incapacidade funcional entre os idosos em relação ao aumento da idade. Esse estudo ressaltou também que as diferenças regionais são importantes, e as menores taxas de prevalência da incapacidade foram encontradas no Sul e no Sudeste, e as maiores no Nordeste e Norte, refletindo, portanto, as desigualdades sociais e econômicas prevaletes no país e que interferem na funcionalidade. A estratificação da população idosa por grupos de renda familiar per capita indicou que os idosos mais pobres apresentaram as maiores taxas de prevalência de incapacidade funcional, sendo praticamente o dobro em relação aos inseridos no estrato de renda mais elevada (PARAHYBA; SIMÕES, 2006).

Não corroborando os achados anteriores sobre o aspecto da renda, um estudo com 820 idosos brasileiros do meio rural da região sul do Brasil apresentaram uma independência funcional para atividades básicas de vida diária (ABVD) de 81,8% e para as atividades instrumentais de vida diária (AIVD) de 54,6% (PINTO *et al.*, 2016). A diferença na melhor capacidade funcional entre idosos no sul em relação aos idosos do nordeste pode ser explicada pelo fato de que a idade média dos participantes no sul era cerca de quatro anos mais jovem e que o nível médio de escolaridade também era maior. É importante também resaltar que os testes utilizados para medir a capacidade funcional foram diferentes nos dois estudos, o que dificulta a comparação dos resultados (PINTO *et al.*, 2016).

Um estudo internacional multicêntrico realizado em 2016 demonstrou que o pior desempenho no SPPB (< 8) e os baixos resultados em questões auto relatadas na deambulação de 400 m e subir escada em idosos de 4 países foi associado a adversidades sociais e econômicas da infância, ocupações semi-qualificadas, morar sozinho e renda insuficiente. Os participantes que residiam na Colômbia, na Albânia e no Brasil apresentaram um pior desempenho físico do que aqueles que viviam no Canadá, apesar do ajuste para a adversidade do ciclo vital, idade e sexo. Os autores mostraram que exposições precoces das desigualdades sociais e econômicas podem ter impacto no desempenho físico durante a velhice, mas que este ocorre de maneira diferente em populações distintas (GUEDES *et al.*, 2016). Dessa forma, o constructo funcionalidade é amplo e multifatorial e envolve componentes biopsicossociais, inequidades e adversidades sociais ao longo da vida e fatores culturais.

No processo de avaliação da funcionalidade é importante considerar a perspectiva de quem está sendo avaliado, o instrumento a ser usado, o auto relato e a

observação direta da tarefa e, principalmente os múltiplos fatores socioeconômicos e culturais que podem repercutir na realização e desempenho final dos testes.

A observação direta das tarefas funcionais pode ser mais fidedigna e consistente para avaliar a capacidade funcional dos idosos, tendo em vista as múltiplas variáveis que podem influenciar ou mediar o desfecho funcional em idosos tais como: carência afetiva, fadiga subjetiva, depressão, comorbidades dentre outras.

Testes funcionais padronizados e validados tem sido usados em idosos e constituem instrumentos de baixo custo financeiro e de grande valia para prever incapacidades, quedas, alterações na marcha, na capacidade aeróbica, no equilíbrio e na diminuição da força muscular, bem como para verificar a eficácia de abordagens terapêuticas e se estas se associam às alterações biológicas. Dificilmente, encontraremos um teste padrão ouro para avaliar a capacidade funcional de idosos, uma vez que, as alterações de funcionalidade em idosos não se apresentam em somente um órgão e um sistema, além de envolverem aspectos psicológicos e sociais. Dessa forma, muitas vezes dependendo das peculiaridades da população avaliada, do contexto ao qual o idoso está inserido e do teste utilizado os resultados obtidos são conflitantes.

O *Short Physical Performance Battery* (SPPB), é um teste de capacidade físico funcional simples e não oneroso, adaptado transculturalmente para idosos brasileiros, com boa confiabilidade e reprodutibilidade e amplamente utilizado (GURALNIK *et al.*, 1994). O SPPB é composto por três testes que avaliam o equilíbrio estático na posição em pé, velocidade de marcha em passo normal e habitual e a força muscular estimada dos membros inferiores (MMII) por meio do movimento de levantar e sentar da cadeira por cinco vezes consecutivas, sem o auxílio dos membros superiores (MMSS) (NAKANO, 2007). Os resultados finais do SPPB entre 0 a 3 pontos indicam incapacidade ou desempenho muito ruim; 4 a 6 pontos baixo desempenho; 7 a 9 pontos moderado desempenho e 10 a 12 pontos indicam um bom desempenho (NAKANO, 2007). O SPPB pode ser preditivo sobre estado de saúde do indivíduo, de incapacidade funcional, hospitalização, institucionalização e mortalidade (GURALNIK *et al.*, 1994; NAKANO, 2007; STUDENSKI *et al.*, 2003).

Conforme contextualizado anteriormente, a diminuição do status físico funcional do idoso não depende somente da diminuição da força e massa muscular, mas de determinantes socioeconômicos e culturais, bem como das dificuldades ao acesso aos cuidados de saúde (COSTA-FONT; HERNÁNDEZ-QUEVEDO, 2012), à

imunosenescência, aumento de mediadores inflamatórios, dor (QUEIROZ *et al.*, 2017), sarcopenia (LUSTOSA *et al.*, 2018), presença de comorbidades, dentre outros (GURALNIK *et al.*, 2000; STUDENSKI *et al.*, 2003).

1.6 Comprimento Telomérico e Funcionalidade

Associações entre o comprimento telomérico têm sido verificadas em recentes estudos internacionais com desfechos em comorbidades, idade cronológica e outros, entretanto, com desfecho específico na funcionalidade física os estudos são escassos.

Um estudo realizado por Mather e na população australiana, verificou as associações entre o comprimento telomérico de leucócitos e indicadores de função física sensíveis à idade (função pulmonar, pressão arterial e força de preensão manual) em duas coortes de faixa etária: 44-49 anos ($n = 351$) e 64-70 anos ($n = 295$). Os resultados mostraram que comprimento do telômero foi correlacionado apenas com a pressão arterial sistólica em mulheres do grupo mais jovem ($r = 0,181$, $p = 0,017$) e não houve associação entre o encurtamento telomérico e a diminuição das variáveis na função física associadas à idade (MATHER, *et al.*, 2010).

Esse estudo corrobora com o de Harris *et al* (2016) que não encontraram associações significativas entre o comprimento telomérico e o número de indicadores da função física tais como, a função pulmonar e a força de preensão manual em uma amostra de idosos com uma média de idade de 79 anos (HARRIS *et al.*, 2016).

Por outro lado, Barrera e colaboradores estudaram 86 mulheres idosas, com média de idade 73 ± 7 anos, moradoras da comunidade de Santiago-Chile para verificar se existia uma associação entre o status socioeconômico, marcadores do envelhecimento (dual X-ray absorptiometry - DEXA), medida da espessura da íntima-média carotídea (CIMTC), o comprimento telomérico leucocitário e a qualidade de vida avaliado pelo WHO Qol Bref. Os resultados mostraram que os marcadores do envelhecimento (comprimento dos telômeros e CIMTC) apresentaram uma correlação positiva com a força de preensão manual e massa muscular (Spearman's $\rho = 0,32$, $p = 0,01$ e $0,24$, $p = 0,05$) respectivamente. Entretanto, dois marcadores biológicos do envelhecimento não entraram na regressão logística modelo das características da amostra para um envelhecimento bem sucedido. Os autores concluíram que somente os resultados dos relatos sobre qualidade de vida e o status socio econômico contribuíram para o

envelhecimento bem sucedido das mulheres chilenas avaliadas (BARRERA *et al.*, 2017).

Não foram encontrados estudos com idosos brasileiros cujo desfecho fosse a capacidade física funcional e o comprimento telomérico. Os estudos internacionais citados, avaliaram a funcionalidade usando instrumentos de mensuração da força muscular e, sabemos que a funcionalidade é um contexto amplo e não existe um instrumento padrão ouro para a avaliação da dimensão física da funcionalidade.

O SBBP usado no presente estudo avalia a capacidade física funcional por meio de 3 domínios (equilíbrio, força muscular e marcha) e dessa forma, vai nos permitir uma avaliação mais ampliada da dimensão física da funcionalidade.

Diante desse contexto, conhecer as alterações do comprimento telomérico médio leucocitário dos idosos brasileiros da comunidade e verificar se existe uma associação com a capacidade físico-funcional em idosos pode ser um primeiro passo no avanço das pesquisas de como achados biológicos no DNA podem ser indicadores das alterações da dimensão física da funcionalidade.

2.0 REFERÊNCIAS

ARSENIS, Nicole C. *et al.* Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, v. 8, n. 27, p. 45008–45019, 4 jul. 2017.

BARRERA, Gladys *et al.* Associations between socioeconomic status, aging and functionality among older women. *Geriatric Nursing*, v. 38, n. 4, p. 347–351, jul. 2017.

BÉLAND, François; ZUNZUNEGUI, Maria V. Predictors of functional status in older people living at home. *Age and Ageing*, 1999.

BHUPATIRAJU, Charita *et al.* Association of shorter telomere length with essential hypertension in Indian population. *American Journal of Human Biology*, v. 24, n. 4, p. 573–578, jul. 2012.

BRASIL. *Estimativa Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE 2015*. . [S.l: s.n.], 2015.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Saúde Brasil 2006*. 2006.

BRASIL. Presidência. Núcleo de Assuntos Estratégicos. *A Transição Demográfica e as Políticas Públicas no Brasil: Crescimento Demográfico, Transição da Estrutura Etária e Migrações Internacionais*. Belo Horizonte, 2007.

CAMARANO, Ana Amélia. *Novo Regime Demográfico: uma nova relação entre população e desenvolvimento?* Rio de Janeiro: [s.n.], 2014.

CHILTON, Warrick; O'BRIEN, Brendan; CHARCHAR, Fadi. Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 12, p. 2573, 29 nov. 2017.

COSTA-FONT, Joan; HERNÁNDEZ-QUEVEDO, Cristina. Measuring inequalities in health: What do we know? What do we need to know? *Health Policy*, v. 106, n. 2, p. 195–206, 1 jul. 2012.

ESCORPIZO, Reuben. Defining the principles of musculoskeletal disability and rehabilitation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 28, n. 3, p. 367–375, jun. 2014.

FARINATTI, Paulo de Tarso Veras. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 8, n. 4, p. 129–138, ago. 2002.

FRIEDRICH, U *et al.* Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mechanisms of ageing and development*, v. 119, n. 3, p. 89–99, 15 nov. 2000.

GUEDES, Dimitri Taurino *et al.* Experiences of violence across life course and its effects on mobility among participants in the International Mobility in Aging Study. *BMJ Open*, v. 6, n. 10, p. e012339, 13 out. 2016.

GUIMARÃES, Renato Maia. Health Capital, Life Course and Ageing. *Gerontology*, v.

53, n. 2, p. 96–101, 2007.

GURALNIK, J. M. *et al.* Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 55, n. 4, p. M221–M231, 1 abr. 2000.

GURALNIK, J M *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology*, v. 49, n. 2, p. M85-94, mar. 1994.

HARRIS, Sarah E. *et al.* The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neuroscience Letters*, 2006.

HASSETT, Afton L. *et al.* Pain Is Associated With Short Leukocyte Telomere Length in Women With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, v. 13, n. 10, p. 959–969, out. 2012.

KARK, Jeremy D. *et al.* Leukocyte telomere length and coronary artery calcification in Palestinians. *Atherosclerosis*, v. 229, n. 2, p. 363–368, ago. 2013.

LIU, Sze Yan; KAWACHI, Ichiro. Discrimination and Telomere Length Among Older Adults in the United States. *Public Health Reports*, v. 132, n. 2, p. 220–230, mar. 2017.

LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. C J L. *The global burden of disease, 1990-2020. Nature Medicine*. [S.l: s.n.]. , 1998

LUDLOW, ANDREW T. *et al.* Relationship between Physical Activity Level, Telomere Length, and Telomerase Activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 40, n. 10, p. 1764–1771, out. 2008.

LUSTOSA, Lygia Paccini *et al.* Risco de sarcopenia em idosos com queixa de dor lombar aguda. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 25, n. 3, p. 260–268, set. 2018.

MARINHO, Fatima *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2018.

MATHER, K. A. *et al.* No Associations Between Telomere Length and Age-Sensitive Indicators of Physical Function in Mid and Later Life. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 65A, n. 8, p. 792–799, 1 ago. 2010.

MELSE, J. M. *et al.* A national burden of disease calculation: Dutch disability-adjusted life-years. *American Journal of Public Health*, 2000.

MORAES, Edgar Nunes De. Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. *OMS*, p. 102, 2012.

MOREIRA, Virgilo Garcia. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. [S.l: s.n.], 2016.

NAKANO, Marcia Mariko. Versão brasileira da Short Physical Performance Battery

SPPB : adaptação cultural e estudo da confiabilidade. 2007.

OCARINO, J. M. *et al.* Correlação entre um questionário de desempenho funcional e testes de capacidade física em pacientes com lombalgia. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 2009.

OLIVEIRA, Bruna Silva *et al.* Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Research Reviews*, v. 26, p. 37–52, mar. 2016.

OMS, Organização Mundial de Saúde. CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. *Editora da Universidade de São Paulo*, 2003.

PAD-MG. *Perfil da população idosa de Minas Gerais*. . [S.l: s.n.], 2011.

PAPALIA, D. E.; OLDS, S. W.; FELDMAN, R. D. *Desenvolvimento humano*. 8ª ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

PARAHYBA, Maria Isabel; DA SILVA SIMÕES, Celso Cardoso. A prevalência de incapacidade funcional em idosos no Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2006.

PINTO, Andressa Hoffmann *et al.* Functional capacity to perform activities of daily living among older persons living in rural areas registered in the Family Health Strategy. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2016.

QUEIROZ, Bárbara Zille *et al.* Inflammatory Mediators and Pain in the First Year After Acute Episode of Low-Back Pain in Elderly Women. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 96, n. 8, p. 535–540, ago. 2017.

SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 897–908, dez. 2004.

SIBILLE, Kimberly T *et al.* Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Molecular pain*, v. 8, p. 12, 12 fev. 2012.

STUDENSKI, Stephanie *et al.* Physical performance measures in the clinical setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 3, p. 314–22, mar. 2003.

TEIXEIRA, Carmen. *Planejamento em saúde: conceitos, métodos e experiências*. Salvador, Bahia: Editora da Universidade Federal da Bahia, 2010.

TEIXEIRA, Ilka Nicéia D’Aquino Oliveira; NERI, Anita Liberalesso. Envelhecimento bem-sucedido: uma meta no curso da vida. *Psicologia USP*, v. 19, n. 1, p. 81–94, mar. 2008.

TOUPANCE, Simon *et al.* The individual’s signature of telomere length distribution. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 685, 24 dez. 2019.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).

VERAS, Renato Peixoto. Prevenção de doenças em idosos: os equívocos dos atuais

modelos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 10, p. 1834–1840, out. 2012.

WADDELL, G. Biopsychosocial analysis of low back pain. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1992.

WANG, Caiqin; ZHAO, Li; LU, Shiming. Role of TERRA in the regulation of telomere length. *International journal of biological sciences*, v. 11, n. 3, p. 316–23, 2015.

WHO. *How to use the ICF - A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health*. . [S.l: s.n.], 2013.

WICHMANN, Francisca M.A.; AREOSA, Silvia V.C.; ROOS, Nestor P. Promoção do envelhecimento saudável: adoção de uma prática multidisciplinar na atenção à saúde do idoso (UNISC). *ESTUDOS INTERDISCIPLINARES SOBRE O ENVELHECIMENTO*, v. 16, n. 2, p. 307–318, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World report on ageing and health*. [S.l: s.n.], 2015.

YANG, Zhiwei *et al.* Short Telomeres and Prognosis of Hypertension in a Chinese Population. *Hypertension*, v. 53, n. 4, p. 639–645, abr. 2009.

ZHANG, Chi *et al.* Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, v. 30, n. 10, p. 960–971, 10 out. 2016.

3.0 ARTIGO

Rejuvenation Research

Rejuvenation Research

Rejuvenation Research: <http://mc.manuscriptcentral.com/rejuvenationresearch>

IS THE LEUKOCYTE TELOMERE LENGTH ASSOCIATED WITH DECREASED PHYSICAL FUNCTIONAL CAPACITY IN THE ELDERLY?

Journal:	<i>Rejuvenation Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Research Articles
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pereira, Fabiana; Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri Thomasini, Ronaldo ; Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Faculty of Medicine - FAMED Lustosa, Lygia; Universidade Federal de Minas Gerais Pereira, Daniele Sirineu; Universidade Federal de Minas Gerais Pereira, Leani; Universidade Federal de Minas Gerais Kassab, Gabriel; Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri Guerra, Ricardo; Universidade Federal do Rio Grande do Norte Parentoni, Adriana; Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Keyword:	Aging, Cell Senescence, Quality of Life, Telomeres and Telomerase
Manuscript Keywords (Search Terms):	Relative telomere length, elders, physical capacity, SPPB

SCHOLARONE™
Manuscripts

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3 **IS THE LEUKOCYTE TELOMERE LENGTH ASSOCIATED WITH DECREASED**
4
5 **PHYSICAL FUNCTIONAL CAPACITY IN THE ELDERLY?**
6
7
8
9

10 Fabiana Souza Máximo Pereira^{1,5}, Ronaldo Luis Thomasini², Lygia Paccini Lustosa³, Daniele
11 Sirineu Pereira³, Leani Souza Máximo Pereira³, Gabriel Brum Issa Kassab², Ricardo Oliveira
12 Guicra⁴, Adriana Netto Parentoni⁵
13
14
15
16
17
18
19
20

- 21
22 1. Faculty of Medicine of Diamantina, Federal University of Jequitinhonha and Mucuri
23 Valleys, Diamantina, MG, Brazil.
24
25 2. Faculty of Medicine of Diamantina, NEPII – Center for Studies of Infectious and
26 Inflammatory diseases, Multi-Centric Post-Graduation Program in Physiological
27 Sciences (PMPGCF) and Post-Graduation Program in Pharmaceutical Sciences
28 (PPGiFarm), Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys,
29 Diamantina, MG, Brazil.
30
31 3. Department of Physiotherapy, Sciences Rehabilitation Program, Federal University of
32 Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
33
34 4. Department of Physiotherapy, Federal University of the Rio Grande do Norte, RN,
35 Brazil.
36
37 5. Department Physiotherapy, Post-Graduation Program in Rehabilitation and Functional
38 Capacity (PPGReab), Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys,
39 Diamantina, MG, Brazil.
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56 **Approval in Ethics Committee:** CAAEs14129513.7.1001.5149, 32269614.0.0000.5142,
57 14129513.7.1001.5149.
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Financial support:

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Fundação do Amparo a Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

The authors declare that there is no conflict of interest.

Word count: 2939

Address for correspondence and reprints: Ronaldo Luis Thomasini, ronaldothomasini@gmail.com, Phone number: +55 31 99955-0208.

Keywords: Relative telomere length, elders, physical capacity, SPPB.

Abbreviated title: Leukocyte telomere length and physical capacity.

ABSTRACT

Functional capacity in the elderly is the result of an interaction between physical and mental health, socioeconomic and cultural factors, as well as personal and environmental factors. Leukocyte telomere length in the elderly has been positively associated with healthy living and physical activity. Factors that interfere with telomere shortening are similar to those that may be associated with decreasing functional physical capacity. **Objective:** To investigate the relationship between mean leukocyte telomere length and functional physical capacity in community-dwelling elderly individuals. **Methods:** This is an observational, cross-sectional, multicentric study conducted with elderly Brazilian patients. Sample characterization was performed using a sociodemographic clinical questionnaire. Telomere length was evaluated by quantitative polymerase chain reaction and functional physical capacity was evaluated by the Short Physical Performance Battery. **Results:** A total of 113 elderly individuals (Age 70 ± 5.4 years; 75 women and 38 men) were enrolled in this study. Unexpectedly, it was found that lower relative telomere length was associated with better physical-functional performance in the global Short Physical Performance Battery score ($p = 0.0002$; $R^2 = 0.3436$). **Conclusion:** Although telomere shortening is observed with increasing age, it is as not associated with decreased functional physical capacity. Functionality is broad and multidimensional, involving the connection of biopsychosocial and cultural factors. While functionality may not be considered a marker of functional aging in an elderly cohort, it can still play an important role in longitudinal studies which attempt to elucidate process theories. Future studies should employ different techniques to measure telomere lengths in subpopulations of cells.

INTRODUCTION

Telomeres are composed of repeated DNA sequences (TTAGGG in mammals) and function to protect chromosome ends, preserving genome integrity and preventing DNA degradation. After each cell division, these DNA sequences are inefficiently copied, leading to telomere shortening. Some evidence has shown that the decrease in leukocyte telomere length is associated with cellular aging, several chronic diseases¹⁻³, pain⁴, and stress⁵. Intrinsic factors, environmental factors, and physical activity⁶ also appear to contribute to the rate of leukocyte telomere shortening in the elderly^{6,7}.

In the elderly, functionality is a broad domain, comprising environmental factors (which covers the functions and structures of the body), execution of workday tasks and actions, and social involvement⁸. A decreased functional physical status may be associated with various factors including decreased muscle strength and mass, socioeconomic and cultural determinants, poor healthcare access⁹, immunosenescence, increased inflammatory mediator levels, pain¹⁰, sarcopenia¹¹, and comorbidities^{12,13}. The term 'functional physical capacity' represents the ability of an individual to perform a task or action in a standardized and controlled environment¹⁴. Different instruments for assessing functional physical capacity have been proposed, each of which may reveal varying levels of functionality among individuals. This variation between tests may have repercussions on intervention strategies¹⁴.

Currently, the Short Physical Performance Battery (SPPB), a simple and inexpensive test, is widely used in clinical practice and research. This test facilitates the evaluation of standing balance, walking speed, and muscle strength. SPPB is predictive of an individual's health status, functional disability, hospitalization, institutionalization, and mortality¹⁵. Indeed, several factors which affect telomere length could be associated with decreased functionality in the elderly. The aim of this study was to investigate the relationship between

1
2
3 the mean leukocyte telomere length and functional physical capacity in community-dwelling
4
5 elderly subjects.
6
7
8
9

10 **MATERIALS AND METHODS**

11 12 13 14 **Study design**

15
16
17
18
19 This is a multicentric, cross-sectional observational study which utilizes a subset of
20
21 clinical-functional surveys of community-dwelling elderly individuals. This study was
22
23 previously approved by the Research Ethics Institutional Committees CAAEs:
24
25 14129513.7.1001.5149, 32269614.0.0000.5142 and 14129513.7.1001.5149.
26
27
28
29

30 31 **Participants**

32
33
34
35 A total of 113 community-dwelling individuals, both men and women, aged ≥ 60
36
37 years, were enrolled in this study. The following criteria were used to exclude individuals
38
39 from the present study: suspected cognitive alterations, as detected by the Mini-Mental State
40
41 Examination (MMSE, Brazilian version)¹⁶, possessing an education below the proposed
42
43 threshold, inability to walk independently, and presentation of acute illness. Figure 1
44
45 represents the schema of elderly enrollment. In addition, a socio-demographic clinical
46
47 questionnaire was answered by all participants.
48
49
50
51

52 53 54 **Measurement of Relative Telomere Length (RTL)**

55 56 **DNA Extraction**

1
2
3 Peripheral blood samples were collected by venipuncture using a commercial vacuum
4 system with anticoagulant ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) (Vacutainer®, BD
5 Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA). Red blood cells were lysed with lysis solution (1 mM
6 NaHCO₃ and 15 mM NH₄Cl) for 5 minutes at room temperature with mild homogenization
7 and then centrifuged at 2,000×g for 5 minutes. The supernatant was discarded, the pellet
8 resuspended in lysis solution and centrifuged at 2,000×g for more 5 minutes. The last step
9 was repeated twice.
10
11

12
13
14
15
16
17
18
19 Subsequently, the pellet was washed 3 times with cold NaCl solution (154 mM) and
20 incubated at 56 °C overnight with 100 µL of leukocyte lysis solution (0.1 M Tris-HCl [pH
21 8.2] 0.05 M EDTA and 0.2 M sucrose) and 50 µL of 10% SDS (sodium dodecyl sulfate).
22 After incubation, 100 µL of potassium acetate (5 M) was added, incubated on ice for 10
23 minutes and centrifuged at 2000×g for 5 minutes. The supernatant was transferred to another
24 tube and 100 µL of chloroform was added and then centrifuged at 12,000×g for 5 minutes.
25
26
27
28
29
30
31

32
33 The supernatant was collected, 3 volumes of isopropanol 100% were added and then
34 incubated on ice for 10 minutes. The tube was centrifuged at 12,000×g for 10 minutes and the
35 precipitate washed with 500 µL of 70% ethanol at 12,000×g for 5 minutes, twice. The
36 precipitate was dried at room temperature protected from light, resuspended in 100 µL of
37 TRIS-EDTA buffer pH 8.0 and incubated at 100 °C for 5 minutes to inactivate nucleases. The
38 DNA samples were stored at -20 °C until analysis.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 **DNA quantification and normalization of DNA concentration**

50
51
52
53
54 Firstly, the DNA concentration in the samples was estimated by ultraviolet
55 spectrophotometry at 260 nm using µDrop Plate (Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Finland)
56 on a UV-Visible Multiskan GO microscope (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).
57
58
59
60

1
2
3 The relationships between 260/280 nm and 260/230 nm were also determined on the same
4
5 equipment to determinate the purity of the DNA. For more specific DNA determination, it
6
7 was quantified using the BR Assay dsDNA kit on Qubit® fluorimeter (Thermo Fisher
8
9 Scientific, Waltham, MA, USA) following the manufacturer's instructions. The DNA
10
11 concentration was adjusted by dilution to 10 ng/μl with ultra-pure nuclease-free water and
12
13 used immediately for both beta-globin and telomere qPCR reactions.
14
15

16 17 18 19 **qPCR reaction (real-time PCR)** 20

21
22 Reactions were performed using the SYBR® Green detection protocol in the
23
24 StepOne™ PLUS real-time PCR equipment (Life Technologies, Carlsbad, California, USA).
25
26 Each PCR mixture consisted of 1,000 nM of each primer for beta-globin gene (internal
27
28 control)¹⁷ forward PCO3 5'-ACACAACGTGTCTCACTAGC-3' and reverse PCO4 5'-
29
30 CAACTTCATCCACGTTTACC-3', GenBank Accession: NG_059281.1, positions 5014-
31
32 5033 and 5123-5104 or, for telomeres¹⁸ 300nM forward primer (Tel1 5'-
33
34 GGTTTTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT-3') and 900nM reverse
35
36 primer (Tel25'-TCCCGACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA-3') (primers
37
38 with multiple annealing sites), 1 μl sample or standard DNA samples, 2.5 μl SYBR® Green
39
40 master mix (2x) and nuclease-free water for a final volume of 5 μL reaction. Each reaction
41
42 was performed in 96-well plates with 2 blank reactions (ultrapure water), control DNAs and
43
44 the samples.
45
46
47
48
49

50
51 The reaction conditions for beta-globin were: initial denaturing and enzymatic
52
53 activation for 10 minutes at 94 °C, followed by 35 cycles of 15 seconds at 94 °C for
54
55 denaturing, 15 seconds at 58 °C for primer annealing, and 72 °C for 1 minute for extension
56
57 and data collection.
58
59
60

1
2
3 Reaction conditions for telomeres were: initial denaturing and enzymatic activation
4
5 for 10 minutes at 94 °C, followed by 35 cycles of 15 seconds at 94 °C for denaturing, 2
6
7 minutes at 54 °C for primer annealing, extension, and data collection.
8
9

10 Finally, analysis of the reactions and the melting curves were performed and the data
11
12 were performed using StepOne® Software Version 2.3 software (Life Technologies,
13
14 Carlsbad, California, USA).
15
16

17
18
19 The calculation of relative telomere length was performed according to the following
20
21 formula $\Delta\Delta Ct$:
22
23

$$\Delta\Delta Ct = 2^{-((Ct \text{ tel Sample} - Ct \text{ beta Sample}) - (Ct \text{ tel Control} - Ct \text{ beta Control}))}$$

24
25
26
27
28 Where:

29
30
31 Ct tel Sample = Cycle Threshold of the qPCR reaction for telomere quantification of the
32
33 sample.
34

35 Ct beta Sample = Cycle Threshold of the qPCR reaction for quantification of beta-globin
36
37 (reference gene) of the sample.
38

39
40 Ct tel Control = Cycle Threshold of qPCR reaction for telomere quantification of control
41
42 DNA (10 ng/ μ L of human control DNA).
43

44
45 Ct beta Control = Cycle Threshold of the qPCR reaction for quantification of beta-globin
46
47 (reference gene) of the control DNA (10 ng/ μ L of human DNA control).
48
49

50
51 Samples that did not show amplification for beta-globin or amplified with low yield
52
53 (Ct \geq 25) were excluded because due to inefficiency in DNA extraction or presence of PCR
54
55 inhibitors. Two other concentrations of control DNA for Beta globin (50 and 1.0 ng/ μ L) and
56
57
58
59
60

1
2
3 for telomeres (1.0 and 0.1 ng/ μ L) were included to verify the efficiency of the amplification
4
5 in the in each batch of qPCR reaction.
6
7
8
9

10 **Testing Functional Physical Capacity** - The SPPB¹⁹ was adapted for the Brazilian
11 population and its psychometric measures were evaluated [retention test (ICC = 0.876), inter-
12 observer reliability (ICC = 0.996), and internal consistency (α = 0.725)]¹⁵. SPPB predicts
13 functional decline, physical incapacity, hospitalization, institutionalization, and
14 mortality^{12,13,15,20,21}. It is a simple and easy to use test, which is composed of three domains
15 that evaluate static balance in a standing position, walking speed in normal and usual steps,
16 and the force of muscle mass in the lower limbs (LMW) through the movement of lifting and
17 sitting in a chair five consecutive times without the aid of the upper limbs (MMSS)¹⁵. A final
18 SPPB score between 0 and 3 points is reflective of a very poor performance (where an
19 individual is likely incapacitated). A score between 4 and 6 points is noted as poor
20 performance, scoring between 7 and 9 points indicates moderate performance, and scores in
21 the range from 10 to 12 points suggest good performance¹⁵. Modifications of 0.5 points in
22 SPPB are considered minimal, whereas modifications of 1 point are considered significant²².
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 **Statistical analysis**

43
44
45
46
47 The descriptive statistics of central tendency (mean and median) and variability
48 (amplitude and standard deviation) were evaluated in the data sets. Normality of the data
49 distribution was verified using the D'Agostino-Pearson test. The Spearman correlation
50 coefficient was used to analyze the correlation between relative telomere length and
51 functional physical capacity. The sample power was calculated using GPower Version
52 3.0²³, considering the Z test, β/α ratio= 2.06318, effect size= 0.6, and n=113.
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 The Kruskal-Wallis test was used to determine whether there were significant
4 differences between the low, moderate, and good performance scores in the SPPB test. The
5 Mann Whitney test was used to compare SPPB categories with telomere length. The
6 significance level was $\alpha = 0.05$ for all variables investigated. GraphPad Prism for Windows
7 (version 5.0) was used for performing statistical analysis of the data. R for Windows (version
8 3.5.1, The R Foundation for Statistical Computing)²⁴ was used for multivariate regression
9 analysis.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

22 Results

23
24 A total of 113 community-dwelling elderly (mean age 70.4 ± 5.4 years; 75 women
25 and 38 men) was studied. Data regarding the participants in the study are presented in Table
26
27
28
29 1.

30
31 The RTLs were considered to have non-Gaussian distribution in the D'Agostino-
32 Pearson test. The sample power analysis resulted= 0.98 (1- β), α error probability= 0.00854654
33 and β error probability= 0.017633.
34
35

36
37 The minimum RTL was 0.0560 and the maximum 2.250 (mean= 0.5161, median=
38 0.4390 and SD= 0.3765). Figure 2 shows that the increase in age was associated with lower
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

39 The minimum RTL was 0.0560 and the maximum 2.250 (mean= 0.5161, median=
40 0.4390 and SD= 0.3765). Figure 2 shows that the increase in age was associated with lower
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

1
2
3 It was verified that 27 (23.9%) elderly people presented low performance, 50 (44.2%)
4
5 with moderate, and 36 (31.9%) elderly with good performance. We found a significant
6
7 difference in RTL between the low-performing and good-performing ($p= 0.0009$) and
8
9 between good-performing and moderate-performing ($p= 0.003$)(Figure 4). No significant
10
11 difference was found regarding gender (data not shown).
12
13

14 **Discussion**

15
16
17
18
19 The results of the present study demonstrated that shorter leukocyte telomeres were
20
21 associated with a better functional performance of the elderly, even when categorized into
22
23 different levels of functionality.
24

25
26 Leukocyte telomere shortening has been associated with risk of comorbidities,
27
28 physical inactivity, inappropriate habits, chronic pain, adverse life course, and social
29
30 inequality^{6,25}. A previous study associated telomere shortening with decreased handgrip
31
32 muscle strength, total fat mass, quality of life, and stress²⁶. Changes in functional physical
33
34 capacity in the elderly have also been associated with these factors. Unexpectedly, the results
35
36 of the present study showed that telomere shortening did not correlate with a lower
37
38 performance of functional physical capacity when using total SPPB scores. Several possible
39
40 explanations for these findings may exist. For instance, the study participants were elderly
41
42 with controlled comorbidities and were residents of Brazilian towns in Minas Gerais;
43
44 therefore, individuals may have highly similar life courses and patterns. Participants of this
45
46 study were born on/or before 1950, and this period was marked by socioeconomic and health
47
48 adversities in Brazil. During this period, life expectancy at birth was 43.2 years, and in the
49
50 state of Minas Gerais, life expectancy was slightly higher at 46.1 years. Factors such as low
51
52 socioeconomic status, low level of education, poor healthcare accessibility, and lack of
53
54 immunization and sanitation were frequent and contributed to early mortality. A study
55
56
57
58
59
60

1
2
3 conducted by the PNAD (National Household Sample Survey) at this time showed that
4
5 approximately 30% of the population of Minas Gerais lived below the minimum wage, with
6
7 40% living in rural areas, and 25% in small towns with inadequate infrastructure^{27,28}.
8
9 Historical chronology data from the National Health Foundation-Brazil (FUNASA)²⁹ showed
10
11 that, at that time, prevention and care actions in public health did not exist, and general rules
12
13 on defense and health protection were implemented only in 1954 (Law No. 2,312, of
14
15 9/9/1954)^{29,30}.

16
17
18 It is known that adverse economic, physical, psychological and/or socio-cultural
19
20 events throughout a person's life can lead to deleterious consequences upon aging³¹. In a
21
22 recent systematic review, it was shown that exposure to stress in childhood and adulthood
23
24 was associated with telomere shortening in most of the included studies³². However, this
25
26 change in telomere length was not associated with low functional capacity. Our results did
27
28 not corroborate those of Oliveira *et al.*³³, who showed that in a sample of 86 women, living in
29
30 a city in northeastern Brazil, surviving childhood adversity, and low level of education had no
31
32 significant effect on telomere length. It is possible that the elderly individuals evaluated in the
33
34 present study possessed long telomeres in the past, or had greater resilience to socioeconomic
35
36 inequalities, according to the Darwinian theory of natural selection. Regrettably, these
37
38 questions cannot be answered in this study because of its cross-sectional nature and should be
39
40 explored in the future. A recent longitudinal study of 5280 elderly individuals also showed
41
42 that telomere length was associated with seven indicators of biological, physical, and
43
44 cognitive health status.
45
46
47
48
49
50

51
52 The authors pointed out that telomere length did not predict low functionality in
53
54 aging. Another study of elderly patients across four countries demonstrated that lower
55
56 performance in SPPB (<8) and poor (self-reported) ability to walk or climb stairs was
57
58 associated with low social and economic status in childhood, semi-skilled occupations, living
59
60

1
2
3 alone, and insufficient income. Participants living in Colombia, Brazil, and Albania had
4
5 worse physical performance than those in Canada, despite adjustment for life cycle adversity,
6
7 age, and gender. The authors showed that early exposure to socioeconomic inequalities may
8
9 have an impact on physical performance during old age, but this effect differs between
10
11 populations³⁰.
12
13

14
15 Our study was conducted in Brazilian cities with individuals of low socioeconomic
16
17 status, which may explain the differences seen in our results compared with those of previous
18
19 studies. The elderly individuals in this study were mostly women, possessed low levels of
20
21 education and income. These factors, as previously reported³⁴, may interfere with decreases
22
23 in functional physical capacity. However, participants in this study were from the
24
25 community, maintained good cognitive function with controlled comorbidities, and were
26
27 actively involved in rural, domestic, and manual activities which require muscular, aerobic,
28
29 and balance conditioning.
30
31

32
33 Evaluation of functional physical capacity of elderly individuals is challenging and
34
35 complex, with no gold standard measurement available to evaluate the contextual information
36
37 in addition to physical functionality. Results on functionality depend on the chosen tests,
38
39 specifics of the target populations, and their environment. Our findings corroborate a study of
40
41 820 Brazilian elderly individuals from rural areas which showed functional independence for
42
43 basic workday activities in 81.8% of the people assayed, and 54.6% of individuals in the
44
45 same study demonstrated functional independence in instrumental workday activities. It is
46
47 possible that, physically demanding activities (muscle activity) and the environment
48
49 contributed to these results. However, another study conducted in Jequié (state of Bahia),
50
51 determined that 78% of elderly individuals were classified as dependent for performing basic
52
53 workday activities and 65.3% were classified as dependent for instrumental workday
54
55 activities³⁵. These conflicting results show that the assessment of functionality in elderly
56
57
58
59
60

1
2
3 populations may vary according to environment, lifestyle, resilience, form to withdraw from
4
5 adversities, specifics of adversity, and socioeconomic inequality.
6

7
8 In the present study, elderly individuals were evaluated by the SPPB, an
9
10 internationally reliable test which evaluates three domains of functionality (balance, muscle
11
12 strength, and gait). A recent systematic review showed that SPPB³⁶ can be used to identify
13
14 elderly people at risk of losing independence and determine their functional limitations in
15
16 public health. We can also infer that telomere shortening in the studied cohort may be an
17
18 early biological manifestation of adverse effects of life course and socioeconomic
19
20 inequalities. It is possible that deleterious effects on functional physical capacity may in fact
21
22 be manifested over the long term.
23
24

25
26 This was the first study to investigate the association between telomere shortening
27
28 and functional physical capacity. Currently, there are no data available regarding differences
29
30 in telomere length among specific population groups, such as community-dwelling,
31
32 institutionalized, fragile, or other elderly populations in the community, making it difficult to
33
34 compare the results of the present study with those of previous ones. Similarly, there are no
35
36 established cutoff points for telomere length in the literature that could predict long-term
37
38 adverse events, particularly with respect to functional capacity of individuals. Further,
39
40 questions about telomere length measurement techniques and the use of cell subtypes still
41
42 exist³⁷.
43
44
45

46
47 Some limitations of the current study should be considered. This was a cross-sectional
48
49 study which did not permit conclusions about cause and effect. Further, samples used here
50
51 were specific to elderly individuals of Minas Gerais, Brazil, making it difficult to compare
52
53 results with other studies. Finally, the methodology for measuring telomere length in whole
54
55 leukocytes and the lack of cell subtype specificity may have limited accurate data collection.
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Conclusion

Although telomere shortening was observed with increasing age, it was not associated with decreased functional physical capacity.

Functionality is a complex trait involving the relationship between biopsychosocial and cultural factors. While functionality is not considered a marker for functional aging in an elderly cohort, it can still play an important role in longitudinal studies that attempt to elucidate process theories. Future studies should employ different techniques for measuring telomere lengths in various cell subtypes

For Peer Review Only/Not for Distribution

References

1. Kark JD, Nassar H, Shaham D, Simreich R, Goldberger N, Aboudi V, Bogot NR, Kimura M, Aviv A. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification in Palestinians. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):363–368.
2. Bhupatiraju C, Saini D, Patkar S, Deepak P, Das B, Padma T. Association of shorter telomere length with essential hypertension in Indian population. *Am J Hum Biol*. 2012;24(4):573–578.
3. Yang Z, Huang X, Jiang H, Zhang Y, Liu H, Qin C, Eisner GH, Jose P, Rudolph I, Ju Z. Short Telomeres and Prognosis of Hypertension in a Chinese Population. *Hypertension*. 2009;53(4):639–645.
4. Hassett AL, Epel E, Clauw DJ, amis RE, Harte SE, Kairys A, Buyske S, Williams DA. Pain Is Associated With Short Leukocyte Telomere Length in Women With Fibromyalgia. *J Pain*. 2012;13(10):959–969.
5. Sibille KT, Langae T, Burkley B, Gong Y, Glover TL, King C, Riley JL, Leenwenburgh C, Stand R, Bradley LA, Fillingim R. Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Mol Pain*. 2012;8:12. doi:10.1186/1744-8069-8-12.
6. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008–45019.
7. Zhang C, Xie Y, Luo X, Ji Q, Lu C, He C, Wang P. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016;30(10):960–971.
8. Farias N, Buchalla CM. *A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas The International Classification of Functioning, Disability and Health: Concepts, Uses and Perspectives*. Vol 8.; 2005.
9. Costa-Font J, Hernández-Quevedo C. Measuring inequalities in health: What do we know? What do we need to know? *Health Policy (New York)*. 2012;106(2):195–206.
10. Queiroz BZ, Pereira DS, Rosa NM de B, Lopes RA, Andrade GP, Jardim RMFVS, Leopoldino

- 1
2
3 AAO, Silva JP, Pereira LSM. Inflammatory Mediators and Pain in the First Year After Acute
4 Episode of Low-Back Pain in Elderly Women. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(8):535–540.
5
6
7
8 11. Lustosa LP, Tavares CCA, Vital DK de JC, Lustosa LP, Tavares CCA, Vital DKJC,
9 Leopoldino AAO, Xavier DR, Pereira LSM. Risco de sarcopenia em idosas com queixa de dor
10 lombar aguda. *Fisioter e Pesqui*. 2018;25(3):260–268.
11
12
13 12. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, Studenski S,
14 Berkman LF, Wallace RB. Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency
15 Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short
16 Physical Performance Battery. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221–
17 M231.
18
19
20 13. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney F, Fox M, Guralnik JM.
21 Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314–322.
22
23
24 14. Lin C-WC, McAuley JH, Maccdo L, Barnett DC, Smcets RJ, Verbunt JA. Relationship
25 between physical activity and disability in low back pain: A systematic review and meta-
26 analysis. *Pain*. 2011;152(3):607–613.
27
28
29 15. Nakano MM. Versão brasileira da Short Physical Performance Battery SPPB: adaptação
30 cultural e estudo da confiabilidade. 2007.
31
32
33 16. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O MINI-EXAME DO ESTADO
34 MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE.
35
36
37 17. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with
38 a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487–491.
39
40
41 18. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*.
42 2002;30(10):e47.
43
44
45 19. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA,
46 Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function:
47 association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home
48 admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85–94.
49
50
51 20. Nakano MM, Otonari TS, Takara KS, Carmo CM, Tanaka C. Physical Performance, Balance,
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Mobility, and Muscle Strength Decline at Different Rates in Elderly People. *J Phys Ther Sci*.
4 2014;26(4):583.
5
6
7 21. Singh DKA, Pillai SGK, Tan ST, Tai CC, Shahar S. Association between physiological falls
8 risk and physical performance tests among community-dwelling older adults. *Clin Interv*
9 *Aging*. 2015;10:1319–1326.
10
11 22. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful Change and Responsiveness in
12 Common Physical Performance Measures in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):743–
13 749.
14
15 23. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis
16 program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*.
17 2007;39(2):175–191.
18
19 24. Luo W, Brouwer C. Pathview: an R/Bioconductor package for pathway-based data integration
20 and visualization. *Bioinformatics*. 2013;29(14):1830–1831. doi:10.1093/bioinformatics/btt285.
21
22 25. Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Batistuzzo de Medeiros SR, Thomasini RL, Guerra
23 RO. Lifecourse Adversity and Telomere Length in Older Women from Northeast Brazil.
24 *Rejuvenation Res*. 2018;21(4):294–303. doi:10.1089/rej.2017.1937.
25
26 26. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated
27 telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(49):17312–17315.
28
29 27. Merrick TW. Interregional Differences in Fertility in Brazil, 1950-1970. *Demography*.
30 1974;11(3):423. 28. Magno de Carvalho, José Alberto & Wood CH. *A demografia da*
31 *desigualdade no Brasil*.; 1994.
32
33 29. FUNASA. Cronologia Histórica da Saúde Pública. *Fundação Nac Saúde - FUNASA*. 2017.
34
35 30. Guedes DI, Vafaei A, Alvarado BE, Curcio CL, Guralnik JM, Zunzunegui MV, Guerra RO.
36 Experiences of violence across life course and its effects on mobility among participants in the
37 International Mobility in Aging Study. *BMJ Open*. 2016.
38
39 31. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol*
40 *Community Health*. 2003;57(10):778–783.
41
42 32. Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Fahmi H, Tu MT, Guerra RO. Systematic review of
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Res Rev.* 2016;26:37–52.
33. Oliveira, Bruna Silva, Zunzunegui, Maria Victoria, Quinlan, Jacklyn, Medeiros, Silvia Regina Batistuzzo, Thomasini, Ronaldo Luis, Guerra RO. Lifecourse Adversity and Telomere Length in Older Women from Northeast Brazil. 2017.
34. BRASIL. *Estimativa Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE 2015.*; 2015.
35. Torres G de V, Reis I.A dos, Reis I.A dos. Assessment of functional capacity in elderly residents of an outlying area in the hinterland of Bahia/Northeast Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(1):39–43.
36. Freiberger E, de Vreede P, Schoene D, Rydwick E, Mueller V, Frändin K, Ilopman-Rock M. Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age Ageing.* 2012;41(6):712–721.
37. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere shortening in neurological disorders: an abundance of unanswered questions. *Trends Neurosci.* 2014;37(5):256–263.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

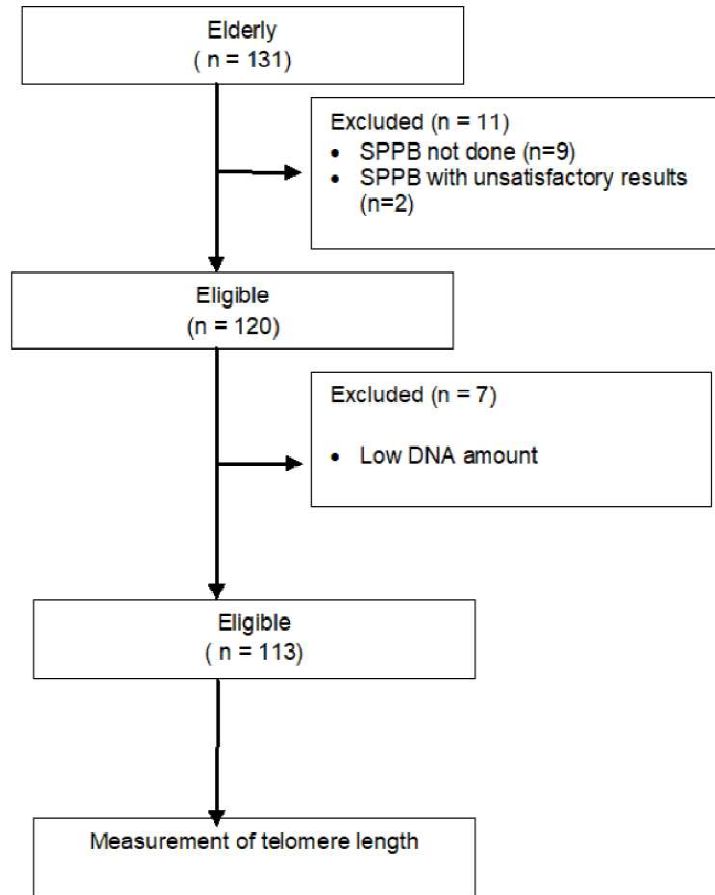


Figure 1 – Flowchart of the elderly enrollment used in the study.

122x147mm (120 x 120 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

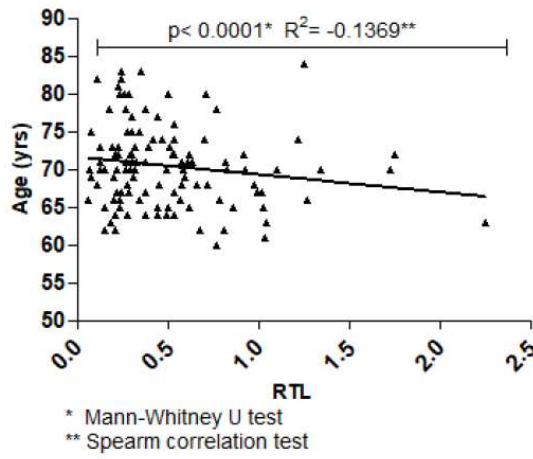


Figure 2 – Relative telomere length (RTL) and age. Lower RTL correlated to the oldest individuals.

78x69mm (120 x 120 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

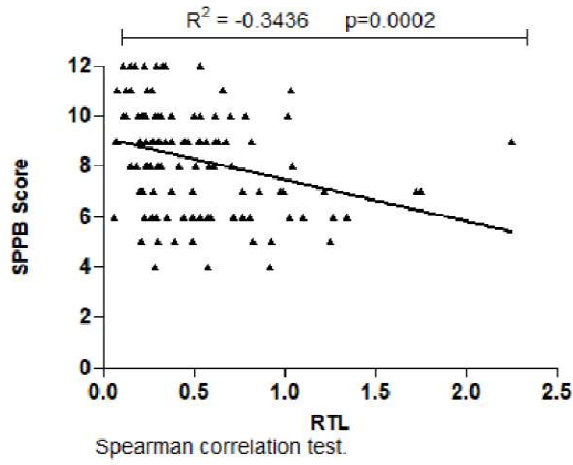


Figure 3 –SPPB global score and RTL showed an inverse correlation.

89x69mm (120 x 120 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

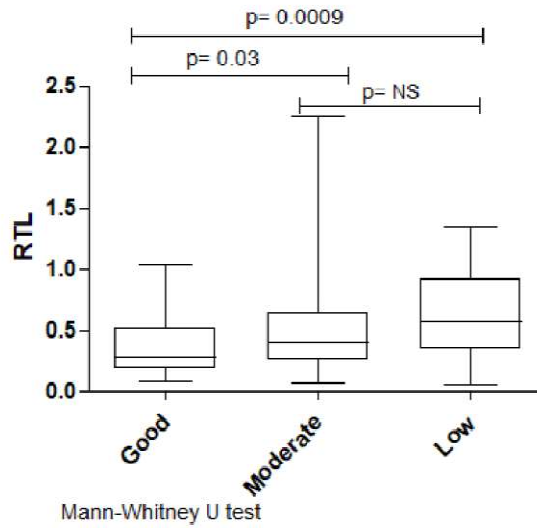


Figure 4 – Relative telomere length and SPPB divided into categories.

79x79mm (120 x 120 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1 – Flowchart of the elderly enrollment used in the study.

Figure 2 – Relative telomere length (RTL) and age. Lower RTL correlated to the oldest individuals.

Figure 3 –SPPB global score and RTL showed an inverse correlation.

Figure 4 – Relative telomere length and SPPB divided into categories.

Table 1 - Characterization of elderly participants in the study.

	Minimum	Maximum	Mean	Median	SD
n=113 (75 women, 38 men)					
Age	60	84	70.41	70	5.437
RTL	0.055	2.250	0.504	0.379	0.379
SPPB score	4	12	8.283	9	2.072
BMI	18.75	44.06	27.48	26.98	5.211
Education level (years)	0	16	3.946	4	3.046
No. comorbidities	0	14	3.637	3	2.493

RTL: Relative telomere length, BMI: body mass index. SPPB score: Short Physical Performance Battery Score, SD: standard deviation.

4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as normas do Programa de Pós Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da UFVJM, essa dissertação foi elaborada da seguinte forma: uma introdução com a fundamentação teórica do tema proposto e um artigo científico no qual a metodologia, resultados, discussão e conclusão são apresentadas.

O envelhecimento populacional é um desafio para geriatras e gerontólogos e contribuir para o conhecimento do processo do envelhecimento pode possibilitar o avanço no atendimento dos idosos e o desenvolvimento de ações para uma melhor qualidade de vida para a população que envelhece.

Na tentativa de contribuir para a elucidação do processo do envelhecimento biológico e funcional essa pesquisa observacional transversal explorou a associação entre o comprimento telomérico médio leucocitário e os diferentes níveis de capacidade físico funcional em idosos da comunidade.

A justificativa para a realização desse estudo está pautada em evidências científicas anteriores que mostraram que, a diminuição do comprimento telomérico de leucócitos e da funcionalidade tem sido associados a variáveis semelhantes tais como o avançar da idade, a várias doenças, baixa escolaridade, adversidades no curso da vida, stress e inequidades socioeconômicas. Fatores que interferem no encurtamento telomérico podem ser também àqueles relacionados à redução da capacidade funcional dos idosos.

Esse é o primeiro estudo brasileiro que apresentou como desfecho a mensuração do comprimento telomérico e sua associação com a capacidade físico funcional em idosos. O comprimento telomérico foi avaliado pela Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (PCR) e a capacidade físico funcional pelo Short Physical Performance Battery (SPPB). Uma amostra significativa de idosos participaram do estudo ($n=113$ $70 \pm 5,4$ anos). Os resultados mostraram que o aumento da idade foi correlacionado com o encurtamento telomérico e associação significativa, negativa, indicou que quanto menor o comprimento telomérico melhor o desempenho físico-funcional no score total do SPPB. A funcionalidade é um contexto amplo e multidimensional que envolve o entrelaçamento de fatores biopsicossociais e culturais. Pesquisas futuras devem ser

incentivadas para pesquisar os outros fatores, que podem influenciar no comprimento telomérico e na melhora da funcionalidade. Embora o comprimento telomérico possa não ser um marcador de envelhecimento funcional ele ainda pode desempenhar um papel importante em estudos longitudinais que tentam elucidar as teorias do processo do envelhecimento. Na nossa pesquisa realizamos a mensuração dos telômeros em leucócitos totais, estudos com diferentes técnicas de mensuração dos telômeros em subtipos celulares também devem ser incentivados.

5.0 REFERÊNCIAS

ARSENIS, Nicole C. *et al.* Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, v. 8, n. 27, p. 45008–45019, 4 jul. 2017.

BARRERA, Gladys *et al.* Associations between socioeconomic status, aging and functionality among older women. *Geriatric Nursing*, v. 38, n. 4, p. 347–351, jul. 2017.

BÉLAND, François; ZUNZUNEGUI, Maria V. Predictors of functional status in older people living at home. *Age and Ageing*, 1999.

BERTOLUCCI, Paulo H F *et al.* O MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE. Arquivos de *Neuro-Psiquiatria*, v. 52, n. 1, p. 1–7, 1994.

BHUPATIRAJU, Charita *et al.* Association of shorter telomere length with essential hypertension in Indian population. *American Journal of Human Biology*, v. 24, n. 4, p. 573–578, jul. 2012.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Brasil 2006.

BRASIL. Estimativa Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE 2015. . [S.l: s.n.], 2015.

CAMARANO, Ana Amélia. Novo Regime Demográfico: uma nova relação entre população e desenvolvimento? Rio de Janeiro: [s.n.], 2014.

CAWTHON, Richard M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic acids research*, v. 30, n. 10, p. e47, 15 maio 2002.

CHILTON, Warrick; O'BRIEN, Brendan; CHARCHAR, Fadi. Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 12, p. 2573, 29 nov. 2017.

COSTA-FONT, Joan; HERNÁNDEZ-QUEVEDO, Cristina. Measuring inequalities in health: What do we know? What do we need to know? *Health Policy*, v. 106, n. 2, p. 195–206, 1 jul. 2012.

EITAN, Erez; HUTCHISON, Emmette R.; MATTSON, Mark P. Telomere shortening in neurological disorders: an abundance of unanswered questions. *Trends in Neurosciences*, v. 37, n. 5, p. 256–263, maio 2014.

EPEL, E. S. *et al.* Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 101, n. 49, p. 17312–17315, 7 dez. 2004.

ESCORPIZO, Reuben. Defining the principles of musculoskeletal disability and rehabilitation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 28, n. 3, p. 367–375, jun. 2014.

FARIAS, Norma; BUCHALLA, Cassia Maria. CIF - A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas The International Classification of Functioning, Disability and Health: Concepts, Uses and Perspectives. *Rev Bras Epidemiol.* [S.l.: s.n.], 2005.

FARINATTI, Paulo de Tarso Veras. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 8, n. 4, p. 129–138, ago. 2002.

FAUL, Franz *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, v. 39, n. 2, p.

FREIBERGER, Ellen *et al.* Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age and Ageing*, v. 41, n. 6, p. 712–721, nov. 2012.

FRIEDRICH, U *et al.* Telomere length in different tissues of elderly patients. Mechanisms of ageing and development, v. 119, n. 3, p. 89–99, 15 nov. 2000.

FUNASA. Cronologia Histórica da Saúde Pública. Fundação Nacional de Saúde - FUNASA, 2017.

GUEDES, Dimitri Taurino *et al.* Experiences of violence across life course and its effects on mobility among participants in the International Mobility in Aging Study. *BMJ Open*, 2016.

GUIMARÃES, Renato Maia. Health Capital, Life Course and Ageing. *Gerontology*, v. 53, n. 2, p. 96–101, 2007.

GURALNIK, J M *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology*, v. 49, n. 2, p. M85-94, mar. 1994.

GURALNIK, J. M. *et al.* Lower Extremity Function and Subsequent Disability: Consistency Across Studies, Predictive Models, and Value of Gait Speed Alone Compared With the Short Physical Performance Battery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 55, n. 4, p. M221–M231, 1 abr. 2000.

HARRIS, Sarah E. *et al.* The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neuroscience Letters*, 2006.

HASSETT, Afton L. *et al.* Pain Is Associated With Short Leukocyte Telomere Length in Women With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, v. 13, n. 10, p. 959–969, out. 2012.

KARK, Jeremy D. *et al.* Leukocyte telomere length and coronary artery calcification in Palestinians. *Atherosclerosis*, v. 229, n. 2, p. 363–368, ago. 2013.

KUH, D et al. Life course epidemiology. *Journal of epidemiology and community health*, v. 57, n. 10, p. 778–83, out. 2003.

LIN, Chung-Wei Christine *et al.* Relationship between physical activity and disability in low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, v. 152, n. 3, p. 607–613, mar. 2011.

LIU, Sze Yan; KAWACHI, Ichiro. Discrimination and Telomere Length Among Older Adults in the United States. *Public Health Reports*, v. 132, n. 2, p. 220–230, mar. 2017.

LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. C J L. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine*. [S.l: s.n.], 1998.

LUDLOW, ANDREW T. *et al.* Relationship between Physical Activity Level, Telomere Length, and Telomerase Activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 40, n. 10, p. 1764–1771, out. 2008.

LUO, Weijun; BROUWER, Cory. Pathview: an R/Bioconductor package for pathway-based data integration and visualization. *Bioinformatics*, v. 29, n. 14, p. 1830–1831, 15 jul. 2013.

LUSTOSA, Lygia Paccini *et al.* Risco de sarcopenia em idosas com queixa de dor lombar aguda. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 25, n. 3, p. 260–268, set. 2018.

MAGNO DE CARVALHO, JOSÉ ALBERTO & WOOD, C. H. A demografia da desigualdade no Brasil. [S.l: s.n.], 1994.

MARINHO, Fatima *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2018.

MATHER, K. A. *et al.* No Associations Between Telomere Length and Age-Sensitive Indicators of Physical Function in Mid and Later Life. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 65A, n. 8, p. 792–799, 1 ago. 2010.

MELSE, J. M. *et al.* A national burden of disease calculation: Dutch disability-adjusted life-years. *American Journal of Public Health*, 2000.

MERRICK, Thomas W. Interregional Differences in Fertility in Brazil, 1950-1970. *Demography*, v. 11, n. 3, p. 423, ago. 1974.

MORAES, Edgar Nunes De. Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. OMS, p. 102, 2012.

MOREIRA, Virgilo Garcia. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. [S.l: s.n.], 2016.

NAKANO, Márcia Mariko *et al.* Physical Performance, Balance, Mobility, and Muscle Strength Decline at Different Rates in Elderly People. *Journal of Physical Therapy Science*, v. 26, n. 4, p. 583, abr. 2014.

NAKANO, Marcia Mariko. Versão brasileira da Short Physical Performance Battery SPPB : adaptação cultural e estudo da confiabilidade. 2007.

OCARINO, J. M. *et al.* Correlação entre um questionário de desempenho funcional e testes de capacidade física em pacientes com lombalgia. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 2009.

OLIVEIRA, Bruna Silva *et al.* Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Research Reviews*, v. 26, p. 37–52, mar. 2016.

OLIVEIRA, Bruna Silva *et al.* Lifecourse Adversity and Telomere Length in Older Women from Northeast Brazil. *Rejuvenation Res.* 21(4):294-303, Aug 2018.

OMS, Organização Mundial de Saúde. CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. *Editora da Universidade de São Paulo*, 2003.

PAD-MG. Perfil da população idosa de Minas Gerais. [S.l: s.n.], 2011.

PAPALIA, D. E.; OLDS, S. W.; FELDMAN, R. D. *Desenvolvimento humano*. 8ª ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

PARAHYBA, Maria Isabel; DA SILVA SIMÕES, Celso Cardoso. A prevalência de incapacidade funcional em idosos no Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2006.

PERERA, Subashan *et al.* Meaningful Change and Responsiveness in Common Physical Performance Measures in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 54, n. 5, p. 743–749, maio 2006.

PINTO, Andressa Hoffmann *et al.* Functional capacity to perform activities of daily living among older persons living in rural areas registered in the Family Health Strategy. *Ciencia e Saude Coletiva*, 2016.

QUEIROZ, Bárbara Zille *et al.* Inflammatory Mediators and Pain in the First Year After Acute Episode of Low-Back Pain in Elderly Women. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 96, n. 8, p. 535–540, ago. 2017.

SAIKI, R K *et al.* Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* (New York, N.Y.), v. 239, n. 4839, p. 487–91, 29 jan. 1988.

SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 897–908, dez. 2004.

SIBILLE, Kimberly T *et al.* Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Molecular pain* v. 8, p. 12, 12 fev. 2012.

SINGH, Devinder K A *et al.* Association between physiological falls risk and physical performance tests among community-dwelling older adults. *Clinical interventions in aging*, v. 10, p. 1319–26, 2015.

- STUDENSKI, Stephanie *et al.* Physical performance measures in the clinical setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 3, p. 314–22, mar. 2003.
- SUZMAN, Richard *et al.* Health in an ageing world--what do we know? *Lancet* (London, England), v. 385, n. 9967, p. 484–6, 7 fev. 2015.
- TEIXEIRA, Carmen. Planejamento em saúde: conceitos, métodos e experiências. Salvador, Bahia: *Editora da Universidade Federal da Bahia*, 2010.
- TEIXEIRA, Ilka Nicéia D’Aquino Oliveira; NERI, Anita Liberalesso. Envelhecimento bem-sucedido: uma meta no curso da vida. *Psicologia USP*, v. 19, n. 1, p. 81–94, mar. 2008.
- TORRES, Gilson de Vasconcelos; REIS, Luciana Araújo Dos; REIS, Luana Araújo Dos. Assessment of functional capacity in elderly residents of an outlying area in the hinterland of Bahia/Northeast Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 68, n. 1, p. 39–43, fev. 2010.
- TOUPANCE, Simon *et al.* The individual’s signature of telomere length distribution. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 685, 24 dez. 2019.
- VERAS, Renato Peixoto. Prevenção de doenças em idosos: os equívocos dos atuais modelos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 10, p. 1834–1840, out. 2012.
- WADDELL, G. Biopsychosocial analysis of low back pain. *Bailliere’s Clinical Rheumatology*, 1992.
- WANG, Caiqin; ZHAO, Li; LU, Shiming. Role of TERRA in the regulation of telomere length. *International journal of biological sciences*, v. 11, n. 3, p. 316–23, 2015.
- WHO. How to use the ICF - A Practical Manual for using the International Classification of Functioning, *Disability and Health*. [S.l: s.n.], 2013.
- WICHMANN, Francisca M.A.; AREOSA, Silvia V.C.; ROOS, Nestor P. Promoção do envelhecimento saudável: adoção de uma prática multidisciplinar na atenção à saúde do idoso (UNISC). *ESTUDOS INTERDICPLINARES SOBRE O ENVELHECIMENTO*, v. 16, n. 2, p. 307–318, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World report on ageing and health. [S.l: s.n.], 2015.
- YANG, Zhiwei *et al.* Short Telomeres and Prognosis of Hypertension in a Chinese Population. *Hypertension*, v. 53, n. 4, p. 639–645, abr. 2009.
- ZHANG, Chi *et al.* Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in Patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, v. 30, n. 10, p. 960–971, 10 out. 2016.

APÊNDICE – A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: Perfil clínico-funcional de idosos comunitários moradores dos municípios de Belo Horizonte e Diamantina.

Pesquisadoras principais: Prof^a Lygia Paccini Lustosa, PhD (pólo Belo Horizonte) e Prof^a Adriana Netto Parentoni (pólo Diamantina)

Você está sendo convidado (a) a participar dessa pesquisa que será desenvolvida nos laboratórios de fisioterapia das escolas – Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Alfenas e Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Este estudo tem o objetivo de avaliar e comparar as características clínicas, funcionais e sociais de idosos moradores de Belo Horizonte e Diamantina. Inicialmente você realizará uma série de testes que incluem: perguntas sobre o seu estado de saúde e as suas atividades físicas como andar, atividades do dia a dia como vestir, equilíbrio e quedas; levantar e sentar de uma cadeira, por cinco vezes seguidas; levantar de uma cadeira e andar no ‘chão reto’ voltando e sentando novamente; ficar várias vezes na ponta do pé e andar e voltar em um corredor de 10 metros, aumentando a velocidade do andar de acordo com um sinal sonoro. Você será pesado, medido e sua cintura também será medida. Noutro dia, marcado com você, será feita uma coleta de sangue do seu braço, por uma pessoa treinada para isso. Esse sangue será armazenado, em condições adequadas, para ser analisado depois. Todo o material utilizado será descartável e todas as medidas de segurança para utilização de material perfurante serão adotadas. Você ainda fará uma medida de força da sua perna e do seu aperto de mão. Todos os testes serão realizados em uma sala separada, com a presença somente dos pesquisadores. Você deverá vir com uma roupa de fazer ginástica, que seja confortável para você, assim como deverá usar um sapato confortável e que tenha o hábito de usar no seu dia a dia. A sua identidade não será revelada em momento algum. Para garantir isso, será utilizado um número em suas fichas, onde só os pesquisadores terão acesso. No entanto, os resultados finais da pesquisa serão publicados em revistas e congressos científicos da área, sem mencionar seu nome, somente o efeito observado após a realização de todo o programa. Os riscos da pesquisa são mínimos, visto que é possível para você realizar as atividades propostas. Além disso, haverá a supervisão direta de um profissional qualificado da área. No entanto, para que não haja risco de constrangimento, o questionário será realizado de forma individual, na presença de apenas um examinador. Os testes serão realizados em ambiente adequado apenas com os 2 pesquisadores

envolvidos que foram treinados antes. A coleta de sangue será realizada em ambiente separado, por um profissional qualificado e com o uso de material descartável. No caso de haver qualquer sintoma durante os testes, os mesmos serão interrompidos imediatamente e se necessário será contatado o serviço de atendimento de urgência – SAMU – 192 e você será encaminhado para o serviço de urgência da rede hospitalar conveniada. É normal que você tenha um pouco de dor muscular após a realização do teste de força das pernas, o que é chamado de dor muscular tardia e, que desaparece em 48 horas. Os benefícios em participar desse estudo serão ter conhecimento da sua condição física, assim como do seu nível funcional, e você irá receber orientações se houver alguma alteração que exija encaminhamento para serviço especializado. Os dados vão auxiliar aos profissionais da área, a realizar orientação quanto às atividades específicas e do desempenho funcional em idosos, assim como propor políticas de saúde mais adequadas. A sua participação é voluntária e você tem o direito de se retirar do estudo quando quiser, sem que isso tenha qualquer penalização ou constrangimento. Não será realizada nenhuma forma de pagamento por participar no estudo. Em caso de dúvidas quanto às questões éticas desta pesquisa no Polo Diamantina você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, no endereço abaixo.

Comitê de Ética em Pesquisa: Coordenador Professor Doutor Disney Oliver Sivieri Junior (38) 3532-1240 ou 3532-1200 Ramal 1240

e-mail: cep.secretaria@ufvjm.edu.br

Pesquisadora responsável do pólo Diamantina: Professora Doutora Adriana Netto Parentoni

(38) 3532-1245

adriana.parentoni@ufvjm.edu.br

APÊNDICE – B. FICHA COM O PROTOCOLO DOS PROCEDIMENTOS

1) Identificação:

Nome:	Identificação:
Data de nascimento: ___/___/____	Idade:
Escolaridade:	
Sexo: ()Feminino ()Masculino	
Endereço:	
Telefone(s):	
PSF: Ambulatório:	
Data da avaliação ___/___/____	

2) Medidas antropométricas

Peso: _____ kg Estatura: _____ m IMC: _____ Kg/m²

3) Condições de Saúde Identificadas

Algum médico já disse que o a Sra.tem algum dos seguintes problemas de saúde?

Hipertensão Arterial Sistêmica (pressão alta)	(0)Não (1)Sim
Acidente Vascular Encefálico (derrame)	(0)Não (1)Sim
Diabetes	(0)Não (1)Sim
Parkinson	(0)Não (1)Sim
Convulsão	(0)Não (1)Sim
Depressão	(0)Não (1)Sim
Vertigem/Tontura	(0)Não (1)Sim
Perda de memória	(0)Não (1)Sim
Incontinência	(0)Não (1)Sim
Osteoporose	(0)Não (1)Sim
Neoplasia	(0)Não (1)Sim
Doenças da tireoide	(0)Não (1)Sim
Sequelas neurológicas	(0)Não (1)Sim
Doenças metabólicas	(0)Não (1)Sim

Fraturas nos últimos 6 meses	(0)Não (1)Sim
Osteossínteses	(0)Não (1)Sim
Déficit visual	(0)Não (1)Sim
Déficit auditivo	(0)Não (1)Sim
Artrite	(0)Não (1)Sim
Osteoartrose	(0)Não (1)Sim
Total de condições relatadas:	

4) Medicação:Quais medicamentos a Sra. usa? (colocar nomes, dosagens, horários):

A sra é capaz de tomar os medicamentos sozinha?	(0) Não (1) Sim
Quantos medicamentos a sra usa atualmente?	Total:
Usa benzodiazepínico? (Clorazepam, Lorazepam, Diazepam)	(0) Não (1) Sim
Usa diurético? (Furosemida, Hidroclorotiazida)	(0) Não (1) Sim
Usa Antiarrítmicos? (Amiodarona)	(0) Não (1) Sim

5) Histórico de Quedas

Caiu nos últimos seis meses?	(0) Não (1) Sim
Se sim, quantas vezes?	
Foi acidental? Tropeçou? Objetos? Animais?	(0) Não (1) Sim
EM RELAÇÃO À ÚLTIMA QUEDA:	
Quando caiu, sentiu tonteira?	(0) Não (1) Sim
Quando caiu, teve falseio nas pernas? Perdeu o jogo das pernas?	(0) Não (1) Sim
Quando caiu, teve visão turva? Visão escureceu?	(0) Não (1) Sim
Quando caiu, perdeu a consciência?	(0) Não (1) Sim
A queda ocorreu dentro de casa?	(0) Não (1) Sim

Que hora ocorreu a queda	() Manhã () Tarde () Noite
Teve lesão decorrente da queda?	(0) Não (1) Sim Qual?
Teve fratura decorrente da queda (0) Não	
(1) Sim; (1) Punho (2) Quadril (3) Coluna: _____ (4) Outro _____	
Procurou o serviço médico devido a queda?	(0) Não (1) Sim
Deixou de realizar alguma atividade do dia-a-dia por causa da queda? (0) Não	
(1) Sim Qual?	
Faz uso de bengala ou andador?	(0) Não (1) Sim
Quem indicou o uso do dispositivo de auxílio?	
Recebeu treinamento para usá-lo?	(0) Não (1) Sim. Por quem?

6) Hábitos de Vida

A sra fuma?

- (0) Não, nunca fumou
- (1) Já fumou, mas parou. Fumou por quanto tempo? _____
- (2) Fuma. Há quanto tempo fuma?

A sra consome bebidas alcoólicas?

- (1) Não, nunca bebeu.
- (2) Já bebeu, mas hoje não consome bebida alcoólica.
- (3) Uma vez por mês ou menos (bebe socialmente)
- (4) Bebe duas a quatro vezes por mês
- (5) Bebe duas a três vezes por semana
- (6) Bebe quatro ou mais vezes por semana

A Sra. realiza alguma atividade física de forma regular? No mínimo 30 minutos por ocasião. (0) Não (1) Sim:	1x	(2x	(3x	()
(1). Hidroginástica))		
(2). Caminhada	1x	(2x	(3x	()
))		
(3). Exercícios em clubes/academias/igreja, etc	1x	(2x	(3x	()
))		
(4). Outros: _____	1x	(2x	(3x	()
))		

7) Força de Preensão palmar

- a. 1^a tentativa _____ b. 2^a tentativa _____ c. 3^a tentativa _____
d. Média final _____

8) Velocidade de Marcha habitual (Tempo gasto para percorrer 4m considerando 2m de aceleração e 2m de desaceleração)

- a. Tempo (s): 1^a tentativa _____ b. 2^a tentativa _____ c. 3^a tentativa _____
d. Média final _____

9) TIME UP AND GO

- a. Tempo (s): 1^a tentativa _____ b. 2^a tentativa _____ c. 3^a tentativa _____
d. Média final _____

10) SPPB

SPPB	
	<p>PÉS LADO A LADO</p> <p>≥ 10 segundos = 1 ponto < 10 segundos = não realizar os demais testes de equilíbrio; ir para VM.</p>
SEMI TANDEM	≥ 10 segundos = 1 ponto < 10 segundos = ir para teste de velocidade de marcha
TANDEM	≥ 10 segundos = 2 pontos 3-9 segundos= 1 ponto < 3 segundos= 0 pontos
Teste de velocidade de marcha	<4,82 segundos = 4 pontos; 4,83-6,20 segundos = 3 pontos; 6,21-8,70 segundos = 2 pontos; > 8,7 segundos = 1 ponto; incapaz= 0 pontos
Teste de sentar e levantar da cadeira (sujeito não deve apoiar as costas no encosto da cadeira - 5 repetições):	Pré-teste: sujeito deve tentar se levantar uma vez da cadeira sem apoio dos braços. Caso não consiga aqui se encerra o teste (Pontuação= 0) Teste: < 11,19 segundos = 4 pontos; 11,20 – 13,69 segundos = 3 pontos; 13,70 – 16,69 segundos = 2 pontos; $\geq 16,70$ segundos = 1 ponto. Se o participante não conseguiu se levantar as 5 vezes ou realizou o teste em tempo superior a 60 segundos = 0 pontos

11) Força da Musculatura respiratória:

1ª medida

2ª medida

3ª medida

PI_{máx} _____

PE_{máx} _____

ANEXO 1. AVALIAÇÃO DO ESTADO COGNITIVO (Mini-Exame do Estado Mental – MEEM)

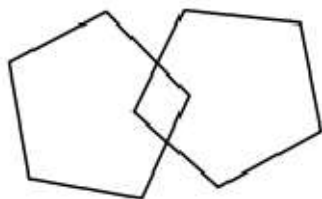
Que dia é hoje?	(1) Certo (0) Errado	
Em que mês estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Em que ano estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Em que dia da semana estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Que horas são agora aproximadamente?	(1) Certo (0) Errado	
Em que local nós estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Que local é este aqui?	(1) Certo (0) Errado	
Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?	(1) Certo (0) Errado	
Em que cidade nós estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Em que estado nós estamos?	(1) Certo (0) Errado	
Vou dizer 3 palavras e o(a) senhor(a) irá repeti-las a seguir:	30.a- CARRO 30.b -VASO 30.c - TIJOLO	(1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado
Gostaria que o(a) senhor(a) me dissesse quanto é:	31.a - 100 – 7 31.b -93 – 7 31.c. 86 – 7 31.d. 79 – 7 32.e. 72 – 7	(1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado
O(a) senhor(a) consegue se lembrar das 3 palavras que lhe pedi que repetisse agora há pouco?	24.a. CARRO 24.b. VASO 24.c. TIJOLO	(1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado
Mostre um relógio e peça ao entrevistado que diga o nome.	(1) Certo (0) Errado	
Mostre uma caneta e peça ao entrevistado que diga o nome.	(1) Certo (0) Errado	
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que repita depois de mim: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ.	(1) Certo (0) Errado	

Agora pegue este papel com a mão direita. Dobre-o ao meio e coloque-o no chão.	Pega a folha com a mão correta Dobra corretamente Coloca no chão	(1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado (1) Certo (0) Errado
Vou lhe mostrar uma folha onde está escrito uma frase. Gostaria que fizesse o que está escrito: FECHE OS OLHOS	<i>Mostrar a filipeta</i>	(1) Certo (0) Errado
Gostaria que o(a) senhor(a) escrevesse uma frase de sua escolha, qualquer uma, não precisa ser grande.	<i>Registrar em folha própria do questionário</i>	(1) Certo (0) Errado
Vou lhe mostrar um desenho e gostaria que o(a) senhor(a) copiasse, tentando fazer o melhor possível.	<i>Registrar em folha própria do questionário</i>	(1) Certo (0) Errado
Escore Total:		

*Pontos de corte: 13 – analfabetos; 18 – 1 a 7 anos de estudo; 26 – 8 anos ou mais.
Bertolucci et al. 1994*

FRASE

DESENHO



ANEXO 2. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS
VALES DO JEQUITINHONHA E
MUCURI (FAFEID-UF)



Continuação do Parecer: 375.689

Comparar idosos comunitários de Belo Horizonte e de Diamantina quanto ao desempenho muscular e funcional, aspectos clínicos, hábitos de vida, fatores psicossociais, índice dos mediadores inflamatórios, parâmetros espaço-temporais da marcha. Correlacionar as condições clínicas, funcionais, musculoesqueléticas, cognitivas, mediadores inflamatórios, satisfação e qualidade de vida, parâmetros espaço-temporais da marcha, fatores ambientais e psicossociais de idosos que vivem em Belo Horizonte e em Diamantina. Identificar condições clínicas específicas, destes idosos, em especial o diabetes e, considerando esta condição, avaliar e comparar as alterações funcionais, musculoesqueléticas, cognitivas, mediadores inflamatórios, satisfação e qualidade de vida, parâmetros espaço-temporais considerando os fatores ambientais e psicossociais específicos dos moradores de Belo Horizonte comparados ao de Diamantina. Determinar valores de predição específicos para essa população e compará-los com os valores estabelecidos para outras populações, moradores de outras regiões. Identificar e classificar a síndrome de fragilidade de acordo com os critérios de Fried et al. (2004) em cada uma dessas populações e quais os fatores que podem estar influenciando o aparecimento dessa condição. Propor o desenvolvimento de programas sociais, de tratamento e prevenção com base nas análises realizadas. Verificar a progressão e modificação da condição clínica dos idosos e a influência de fatores ambientais e sociais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa são mínimos, visto que é possível para você realizar as atividades propostas. Além disso, haverá a supervisão direta de um profissional qualificado da área. No entanto, para que não haja risco de constrangimento, o questionário será realizado de forma individual, na presença de apenas um examinador. Os testes serão realizados em ambiente adequado apenas com os pesquisadores envolvidos que foram treinados antes. A coleta de sangue será realizada em ambiente separado, por um profissional qualificado e com o uso de material descartável. Dados vitais de controle como aferição de pressão e frequência cardíaca serão realizados sempre antes e após os testes. Todo o material para coleta de sangue será descartável e as normas preconizadas para coleta e descarte de material sanguíneo serão seguidas. Na eventualidade de algum contratempo durante a realização dos testes, um médico de plantão do serviço do Centro de Referência do Idoso HC-UFMG será acionado para os primeiros atendimentos e, havendo necessidade será acionado o serviço de emergência 191/ 192 (SAMU), para encaminhar para o serviço de urgência da rede conveniada. Da mesma forma, médicos-geriatras do serviço têm conhecimento e estão de acordo com a realização do projeto, dando assistência se for necessário. É normal que o participante tenha um pouco de

Endereço: Rua da Glória 187
Bairro: Centro CEP: 39.100-000
UF: MG Município: DIAMANTINA
Telefone: (38)3532-6060 Fax: (38)3532-6060 E-mail: cep@ufvjm.edu.br

Continuação do Parecer: 375.689

dor muscular após a realização do teste de força muscular dos membros inferiores, o que é chamado de dor muscular tardia e, que desaparece em 48 horas. O voluntário será orientado a respeito disto e se necessário a fisioterapeuta responsável pelo projeto fará indicação de pequenos alongamentos que aliviam de forma mais rápida.

Os pesquisadores detalham os benefícios para a comunidade acadêmica, benefícios sociais na identificação das variáveis e ainda descrevem que os beneficiários diretos deste projeto são os idosos que, a partir do conhecimento das suas características, poderão receber atenção clinicossocial de forma mais específica. Beneficiaria também as profissões da área da saúde, em particular a fisioterapia e a medicina, uma vez que possibilitaria uma maior sistematização de diagnósticos, característicos da população avaliada. Beneficiam-se ainda docentes, discentes e pós-graduandos, além dos cursos de graduação e pós-graduação vinculados a esta pesquisa. Um dos beneficiários indiretos deste tipo de projeto talvez seja a instituição que possibilita tal premissa. E aqui, vale ressaltar a importância da parceria entre as Universidades Federal de Minas Gerais e Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Assim, parcerias entre instituições colaboradoras têm recebido cada vez mais incentivos, para que haja cooperação do conhecimento e dos recursos possíveis a cada uma delas. As políticas de incentivo à pesquisa, assim como os principais órgãos de fomento vem adotando esta diretriz, até para a avaliação e seleção de projetos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo epidemiológico, com parceria com a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Os desfechos avaliados serão: informações sócio-econômicas, por meio de questionário construído especificamente para esse estudo; dados clínicos de saúde, por meio de informações auto-relatadas e questionários específicos; percepção subjetiva de saúde, por meio de perguntas diretas; medidas antropométricas;

desempenho funcional, por meio dos testes Timed Up and Go (TUG), Short Physical Performance Balance (SPPB); parâmetros espaço-temporais da marcha por meio do Gaitrite; capacidade aeróbica por meio do teste Shuttle Walk Test ou Teste de Deslocamento Bidirecional Progressivo; força muscular dos extensores do joelho por meio do dinamômetro isocinético Biodex; força muscular de preensão manual pela dinamometria manual;

presença de sintomas depressivos por meio da Escala de Depressão Geriátrica; presença de incontinência urinária, por meio de pergunta direta; gasto calórico, por meio do questionário de atividade e lazer de Minnessota; medidas dos índices dos mediadores inflamatórios (IL-6 e TNF-

Endereço: Rua da Glória 187

Bairro: Centro

CEP: 39.100-000

UF: MG

Município: DIAMANTINA

Telefone: (38)3532-6060

Fax: (38)3532-6060

E-mail: cep@ufvjm.edu.br

Continuação do Parecer: 375.689

alfa) por meio kits de alta sensibilidade. Os idosos serão recrutados por meio de telefonemas, convites verbais e anúncios em locais públicos e de assistência (centros de saúde). As coletas serão realizadas em dois encontros previamente agendados. No primeiro encontro, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Apendice 1), eles responderam ao Mini-exame do estado mental (MEEM) (Anexo 1) para garantir os critérios de exclusão. Na seqüência, eles responderão aos questionários em forma de entrevista, em ambiente adequado, por examinadores previamente

treinados. Para isso, o examinador vai ler cada pergunta de forma pausada e repetirá quantas vezes forem necessárias para o entendimento. Ele anotarà a resposta do voluntário. Logo depois, os voluntários serão submetidos aos testes clínicos e antropométricos. Dessa forma, será aferida pressão, freqüência cardíaca em repouso, altura, peso, circunferência de cintura. Neste dia ainda serão realizadas as medidas funcionais conforme descrito acima (força de preensão manual, TUG, SPPB e parâmetros espaço-temporais da marcha). Os testes serão aleatorizados para cada voluntário. Em uma nova data agendada, serão realizadas as coletas de sangue para as dosagens dos mediadores inflamatórios e na seqüência serão realizados as medidas de capacidade aeróbica e desempenho muscular no isocinético. As coletas serão realizadas nos respectivos

laboratórios das universidades parceiras. As coletas de sangue serão realizadas por profissional especializado, seguindo todas as normas de segurança e com material descartável. O sangue será armazenado em freezer (-70°) e posteriormente será utilizado para análise. Após 12 meses da primeira avaliação, os idosos serão convidados a participar de uma segunda bateria de testes para verificar as possíveis modificações. Para a caracterização da amostra será utilizada a análise descritiva com medidas de tendência central e dispersão, além das análises percentuais. Para verificação da normalidade dos dados será utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre grupos serão realizadas a partir dos testes estatísticos apropriados, conforme a característica das variáveis e sua distribuição. As associações serão avaliadas pelos testes de correlação de Pearson ou Spearman e uma análise multivariada será realizada para verificar o grau de associação e de dependência entre as variáveis estudadas. O nível de significância considerado será de 5%.

Critério de Inclusão:

Serão avaliados idosos, sem distinção de gênero, raça e/ ou classe social, acima de 60 anos que vivem nas cidades de Belo Horizonte e Diamantina. Diamantina tem atualmente 1989 idosos cadastrados, sendo atendidos em cinco ESF - Estratégia de Saúde da Família. Da mesma forma, Belo Horizonte conta com cerca de 520 mil idosos, segundo as informações censitárias mais

Endereço: Rua da Glória 187

Bairro: Centro

CEP: 39.100-000

UF: MG

Município: DIAMANTINA

Telefone: (38)3532-6060

Fax: (38)3532-6060

E-mail: cep@ufvjm.edu.br

Continuação do Parecer: 375.689

recentes. Normalmente esses idosos são atendidos nas nove regionais da grande BH. As duas cidades apresentam características próprias, com geografia específica e o IDH de Belo Horizonte foi de 0,839 e o de Diamantina de 0,748. Esta diferença nos índices indica que existem características diferentes na população e seu desenvolvimento, podendo isto estar ou não influenciando no processo de envelhecimento. Essa rede de pesquisa de natureza multidisciplinar, com o objetivo de investigar as características, a prevalência e os fatores de risco de natureza biológica e ambiental, atuais e de curso de vida, pretende alcançar um número de idosos que seja representativo da população de pessoas com 60 anos ou mais, residentes na comunidade, nas duas diferentes cidades. Para isso será realizado um cálculo amostral para verificar qual o tamanho amostral (n) necessário em cada um dos pólos envolvidos. Como se trata de um estudo exploratório serão incluídos idosos acima de 60 anos, sem distinção de gênero e/ ou classe social, moradores da comunidade de Belo Horizonte e de Diamantina, que tenham condições de se deslocar até o local de coleta de dados.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão se o indivíduo se recusar a participar do estudo, não assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apendice 1), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa; aqueles que apresentarem suspeita de alterações cognitivas detectadas pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), versão brasileira Bertolucci (1994) (Anexo 1), com pontos de corte de acordo com a escolaridade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados o Projeto de Pesquisa, Folha de Rosto, Cronograma, TCLE, carta de concordância dos setores com assinatura dos responsáveis e parecer consubstanciado aprovado pelo COEP/UFMG (centro principal).

Recomendações:

Este Comitê recomenda que no TCLE seja acrescentado as seguintes informações ao sujeito da pesquisa:

1. o sujeito deve ser informado que será contactado pelos pesquisadores, 12 meses após o primeiro momento da pesquisa, para nova reavaliação;
2. Quais as medidas de emergência ou qual serviço será acionado no caso de haver alguma intercorrência durante a coleta com os idosos residentes em Diamantina-MG;
3. De acordo com a Resolução 466/12 o sujeito da pesquisa deve ser informado caso seus dados

Endereço: Rua da Glória 137

Bairro: Centro

CEP: 39.100-000

UF: MG

Município: DIAMANTINA

Telefone: (38)3532-6060

Fax: (38)3532-6060

E-mail: cep@ufvjm.edu.br

Continuação do Parecer: 375.689

coletados estejam previstos para serem utilizados em estudos futuros.

4. Acrescentar o espaço para marca datiloscópica para os idosos analfabetos.

- Relatório final deve ser apresentado ao CEP/UFVJM em 01/08/2014 e ao término do estudo em 30/06/2015. Considera-se como antiética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende aos preceitos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos preconizados na Resolução 466/12 CNS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DIAMANTINA, 28 de Agosto de 2013

Assinador por:
Thais Peixoto Gaiad Machado
(Coordenador)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE -14129513.7.1001.5149

**Interessado(a): Profa. Lygia Paccini Lustosa
Departamento de Fisioterapia
EEFFTO- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de fevereiro de 2016, a emenda abaixo relacionada, do projeto de pesquisa intitulado **"Perfil clínico-funcional de idosos comunitários moradores dos municípios de Belo Horizonte e Diamantina"**.

- Inclusão da cidade de Alfenas como polo; dos pesquisadores Profa. Fabiana Souza Máximo Pereira, Prof. Ronaldo Luis Thomasini, prof.a Daniele Sirineu Pereira (polo Alfenas), inclusão de novas medidas metodológicas (mensuração dos telômeros dos cromossomas e Physiological Profile Assessment - PPA), além da mudança do título para "Perfil clínico-funcional e inflamatório de idosos comunitários moradores dos municípios de Belo Horizonte, Diamantina e Alfenas e extensão do prazo da pesquisa por dois anos".

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 3. NORMAS DA REVISTA



Manuscript Submission

Manuscripts must be submitted online using the following url:

<http://mc.manuscriptcentral.com/rejuvenationresearch>

Text must be submitted as a Microsoft Word document and figures as TIFF files at 600 dpi. Submit the text and figure legends as one file but **do not include figures OR tables in the main file**. Each figure and table should be submitted as a separate file.

Note: All studies involving human or animal subjects should have approval or stated exemption from the author's institutional review board or animal subject review committee. In research involving human subjects, informed consent must have been obtained in writing as well. Briefly describe the nature of such approval, exemption, or consent in the cover letter. Briefly specify the responsibility of each listed author or consultant in the research, preparation or writing.

Manuscript

Double space only (not 1.5 spacing) and format for printing on 8.5 X 11-inch white paper with margins of at least one inch on all sides. Font size should be no smaller than 12 pt. Number each page, beginning with the title page. The parts of the manuscript should appear in the following order: **title page, abstract, main text, acknowledgements, references, tables, figure legends.**

The maximum length for Literature Review papers is 6000 words (not including abstract, legends, and references); there should be no more than 150 references and six figures or tables. The maximum length for Correspondence is 1000 words; no more than 10 references and one figure or table. For all other categories the maximum length is 4000 words (not including abstract, legends and references), with no more than 70 references and seven figures or tables.

Title Page

Include the full title, authors' names, authors' full affiliation, information, the phrase "word count" followed by the number of words in the main text (excluding abstract, figures, legend, and references), the phrase "address for correspondence and reprints" followed by the full name, complete mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the communicating author, a list of between three and six keywords, and an abbreviated title of at most 45 characters including spaces.

Please be sure to include all authors' affiliations on the title page. An e-mail, telephone

and fax numbers, and mailing address are required on the title page for the corresponding author only.

Abstract

The abstract should be no more than 250 words. Do not include any abbreviations or references in the abstract.

Tables and Figures

The information portrayed in figures must be self-explanatory, containing sufficient information (together with the legend) that it can be understood clearly without reference to the text. Information should not be given in a table if it can be given in the text in one or two sentences. Illustrations can be printed in color upon subsidy from the author and are encouraged; contact the Publisher for details.

- Each table should be submitted individually and prepared as (a) Word document(s).
- Figures should be submitted as individual .EPS or .TIFF files, not as a Word document and not included in the manuscript text file.
- Table titles should appear above the table on the same page as the table.
- Figure legends should be prepared in one Word document and uploaded as a separate file -- do not include legends at the end of the manuscript.

Please follow these guidelines for submitting figures:

- Do **NOT** embed art files into a Word or PDF document.
- Line illustrations should be submitted at 600 dpi.
- Halftones and color should be submitted at a minimum of 300 dpi.
- Save as either TIFF or EPS files.
- Color art must be saved as **CYMK - not RGB**.
- Black and White art must be submitted as grayscale – **not RGB**.
- Do **NOT** submit PowerPoint, PDF, Bitmap or Excel files.

Please name your artwork files with the submitting authors name i.e. SmithFig1.tif, SmithTable2.tif etc. **Authors who do not file these guidelines may have their submission returned to them without being reviewed.**

You will be given directions on how to correct any files which do not pass.

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT ART FILES

Converting Word or Excel files:

Perhaps the best and easiest way to **convert Word or Excel files** into a format which is suitable for print is to scan them using the below guidelines:

- All files should be scanned at 100% size
- 300 dpi
- Final color mode: cmyk
- save file as: .tif or .eps

If you need directions on how to **convert a Power Point** slide to acceptable format go to

<https://home.liebertpub.com/MEDIA/pdf/ppconvert.pdf>

Disclosure Statement

Immediately following the Acknowledgments section, include a section entitled “Author Disclosure Statement.” In this portion of the paper, authors must disclose any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with submitted manuscripts. This statement should include appropriate information for EACH author, thereby representing that competing financial interests of all authors have been appropriately disclosed according to the policy of the Journal. It is important that all conflicts of interest, whether they are actual or potential, be disclosed. This information will remain confidential while the paper is being reviewed and will not influence the editorial decision. Please see the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at <http://www.icmje.org/index.html#conflicts> for further guidance. If no conflicts exist, the authors must state “No competing financial interests exist.”

References

Double space all references. Number each reference consecutively in the manuscript in **order of citation**. Number references consecutively (not alphabetically) in the reference section. Abbreviations of journal titles should follow *MEDLINE*. List the names of all authors—do not use *et al*. Accuracy of citation is the responsibility of the authors; remember that inaccurate references are highly frustrating to the reader, the cited author, and indexing services.

Examples of correct citation include:

Journal article

Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997; 278:407–411.

Book

Finch CE. Longevity, senescence and the genome. Chicago: University of Chicago Press, 1990.

Book Chapter

Rothstein G. White cell disorders. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, et al. (eds.): Principles of Geriatric Medicine, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill, 1994, pp. 749–762.

Personal Communications

If such a reference is necessary, include the name, title, month, and year as well as a letter granting permission to publish from the person providing the information. Personal communication references should be included in the reference list in order of citation.

Permissions

The **author** must obtain permission to reproduce figures, tables, or text from previously published material. Written permission must be obtained from the original copyright

holder (generally the publisher, not the author or editor) of the journal or book concerned and should be supplied to the Editor-in-Chief of *Rejuvenation Research*. An appropriate acknowledgement should be included to reflect the permission and full publication information cited in the references. Written permission must be obtained from the author of any unpublished material cited from other laboratories, and should accompany the submitted manuscript.

Copyright

Unless rejected for publication, all submissions become the property of Mary Ann Liebert, Inc.

Reprints

Reprints may be ordered by following the special instructions that will accompany page proofs, and should be ordered at the time the corresponding author returns the corrected page proofs to the Publisher. Reprints ordered after an issue is printed will be charged at a substantially higher rate.

Publisher

Rejuvenation Research is owned and published by Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801-5215. Telephone: (914) 740-2100; fax: (914) 740-2101.