



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

HENRIQUE XAVIER ORNELAS GOUVEIA

A Atividade Física e o Envelhecimento

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
MESTRE ALEXANDRE REBELO-MARQUES
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

SETEMBRO/2017

Índice

Resumo.....	2
<i>Abstract</i>	3
Introdução.....	4
Métodos.....	9
O Envelhecimento	11
O processo de envelhecimento	11
Longevidade	12
Doenças do Envelhecimento	15
Síndrome de Fragilidade	19
Atividade Física e os Biomarcadores do Envelhecimento	26
Instabilidade genómica.....	26
Atrito dos telómeros	27
Alterações epigenéticas	28
Perda de proteostase	29
Desregulação nos detetores de nutrientes.....	31
Disfunção mitocondrial	32
Senescência celular.....	33
Exaustão das células estaminais	34
Alteração da comunicação intercelular	35
Recomendações para a atividade física	36
Benefícios da Atividade Física.....	39
Recomendações atuais.....	40
Recomendações ideais.....	44
O limite para o benefício	47
Conclusão	49
Agradecimentos.....	50
Referências Bibliográficas	51

Resumo

O envelhecimento é um processo inevitável do percurso de vida de um ser humano, que contribui para a deterioração da saúde e aumenta a vulnerabilidade à morte. Com o aumento da idade média da população, aumenta também o número de idosos que estão em risco de desenvolver doenças crónicas e estados de debilidade relacionados com o envelhecimento.

A atividade física está fortemente relacionada com uma morbilidade e mortalidade mais baixas e, cada vez mais, se destaca o seu potencial benefício no envelhecimento e na longevidade.

Contudo, a maior parte da população mundial é fisicamente inativa. De forma a combater este problema desenvolveram-se recomendações nacionais e internacionais para a atividade física.

O objetivo deste trabalho é descrever o impacto da atividade física no envelhecimento e na longevidade, rever as várias recomendações existentes na área da atividade física, e propor intervenções eficazes para diminuir os níveis de sedentarismo na população, e que contribuam para aumentar a qualidade e esperança de vida humana.

Palavras-chave: atividade física; envelhecimento; longevidade; biomarcadores; fisiopatologia.

Abstract

Aging is an inevitable process in the life course of a human being. It contributes to health deterioration and increases vulnerability to death. With the average population age increasing, proportionally there is an increase in the number of older adults who are at risk of developing chronic diseases and health conditions related to aging.

Physical activity is strongly related to lower morbidity and mortality, and increasingly evidence highlights its beneficial potential in aging and longevity.

However, the majority of the world population is physically inactive. In order to solve this problem, national and international recommendations for physical activity were developed.

The aims of this review are to describe the impact of physical activity in aging and longevity, review the existing guidelines of physical activity and develop efficient interventions to reduce sedentary levels and increase lifespan and healthspan.

Key-words: physical activity; aging; longevity; biomarkers; pathophysiology.

Introdução

A população mundial está a experimentar um processo de envelhecimento progressivo, com um aumento constante da esperança média de vida. Isto pode ser um sinal de sucesso dos avanços científicos na área da Medicina, mas também da educação da população no que diz respeito às várias modalidades do estilo de vida sendo uma destas a atividade física. Na Europa, no ano de 2016, a percentagem de pessoas idosas (com 65 anos ou mais), era de 19,2%. Estima-se que em 2060 a percentagem de europeus com mais de 65 anos seja de 28%, e que o crescimento da população com mais de 80 anos aumente para 12,1%, face aos 5,4% em 2016 (12, 13). Na última década, tal como outros países da Europa, Portugal tem vindo a registar também profundas alterações demográficas. Em 2015, as pessoas com 65 ou mais anos representavam 20,5% de toda a população residente em Portugal. Neste mesmo ano (2015), a esperança média de vida de para os homens e mulheres, atingiu os 77,36 e 83,23 anos, respetivamente (PORDATA, 2016).

No entanto, o aumento da longevidade não significa melhor qualidade de vida. Com a expansão da população com mais de 65 anos, temos observado um aumento de doenças e condições relacionadas com a idade, que se traduzem num menor bem-estar, e muitas vezes, grande sofrimento, incapacidade funcional e deterioração cognitiva (14, 15).

É necessário não esquecer que o envelhecimento é um processo complexo, individual, progressivo e inevitável, definido como o declínio funcional tempo-dependente que aumenta a vulnerabilidade para a doença e morte de um ser humano (11). Oitenta por cento dos idosos têm pelo menos uma condição crónica (14), e 50 a 70% têm duas ou mais (16, 17). Vários estudos demonstraram que a extensão da longevidade é acompanhada, na maioria dos casos, pela redução ou atraso na manifestação de morbilidades ou doenças da idade (18). Não é novidade que o envelhecimento pode ser prevenido ou mesmo deferido no tempo através de

várias modificações nos estilos de vida, aumentando a longevidade e sobretudo a qualidade de vida do ponto de vista funcional e cognitivo. É por isso importante conhecer e compreender os mecanismos biológicos subjacentes a este declínio funcional e desenvolver estratégias de intervenção antienvhecimento ou que permitam envelhecer com qualidade.

Apesar das mais de 300 teorias do envelhecimento, ainda nenhuma explica completamente o processo de envelhecimento (19).

Das várias hipóteses de abordagem das teorias do envelhecimento, as que são apresentadas de seguida, são uma forma simplificada de as apresentar.

Assim, podemos dividir as principais teorias do envelhecimento em 3 grupos: teorias do envelhecimento programado, teorias combinadas e teorias do envelhecimento por dano (1) (Figura 1). As teorias do envelhecimento programado sugerem que há uma deterioração deliberada com a idade porque a longevidade limitada resulta em benefícios evolutivos (20). As teorias combinadas tentam integrar várias teorias, considerando o envelhecimento como sendo um processo altamente interligado a níveis sistémicos, regulados através de circuitos de resposta, entre níveis de organização biológica (1, 21). Nas teorias do envelhecimento por acumulação de danos, surge a célebre teoria das lesões oxidativas por espécies reativas de oxigénio (do inglês *reactive oxygen species* (ROS)), que provocam dano cumulativo no ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas e lípidos, resultando no envelhecimento intrínseco (22).

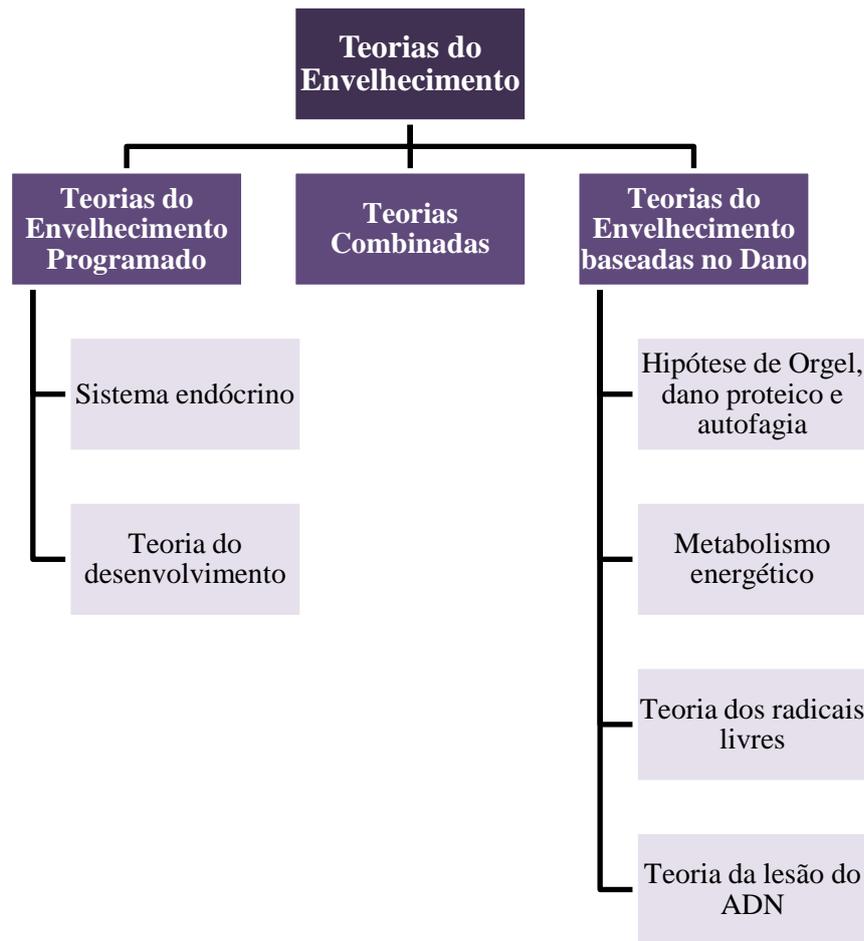


Figura 1 – Categorização das principais teorias do envelhecimento (adaptado de (1); Classificação baseada no trabalho de Magalhães JP, 2013 (<http://senescence.info>)).

Carlos López Otín (11) definiu os biomarcadores do envelhecimento, uma tentativa de enumerar nove características que funcionem como denominadores comuns deste processo: (i) instabilidade genómica, (ii) atrito dos telómeros, (iii) alterações epigenéticas, (iv) perda de proteostase, (v) desregulação nos detetores de nutrientes, (vi) disfunção mitocondrial, (vii) senescência celular, (viii) exaustão das células estaminais e (ix) alteração da comunicação intercelular.

Esta definição permite a construção de uma estrutura para futuros estudos acerca dos mecanismos moleculares do envelhecimento, assim como desenvolver intervenções que melhorem a longevidade humana (11).

Atualmente, a atividade física, definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulte num gasto energético maior que os níveis de repouso (23, 24), tem assumido um papel cada vez mais importante no cotidiano. Melhora a autonomia funcional, o estado emocional, reduzindo também a ansiedade, aumenta o desempenho cognitivo e tem vários benefícios no contexto social (25-28), culminando numa melhoria da qualidade de vida (29). Além disso, a atividade física, disponível a um baixo custo e habitualmente livre de efeitos adversos, pode influenciar, positivamente, pelo menos uma parte de todos os biomarcadores do envelhecimento (30, 31).

Apesar de tudo, há questões sobre a prática de atividade física no cotidiano, não só do idoso, mas em todas as faixas etárias e todos os gêneros. Várias recomendações atuais e internacionais, por exemplo as do Australian Government Department of Health (32), para os níveis de atividade física, estão cada vez mais adaptadas às diferentes faixas etárias.

Contudo, de modo a obter-se o máximo benefício, ainda existem algumas lacunas nas recomendações atuais para a atividade física. Por exemplo, existe pouca evidência científica que suporte recomendações para as grávidas (6). Além disso, as mulheres têm menor probabilidade de alcançar níveis regulares de atividade física em relação aos homens (33, 34), sendo por isso necessário adaptar as recomendações e construir estratégias que aumentem os níveis de atividade física neste grupo.

Ainda mais, atualmente, as recomendações específicas para as patologias incapacitantes são, de momento, limitadas. No entanto, sabe-se que a atividade física nestes indivíduos pode atrasar o desenvolvimento de limitações funcionais e abrandar a progressão do declínio funcional (35).

Por fim, alguns autores referem que altos níveis de exercício moderado a vigoroso (\geq 450 minutos por semana, bem acima de várias recomendações nacionais e internacionais),

podem estar associadas a uma esperança média de vida superior (3), o que pode significar que as recomendações atuais preconizem níveis de atividade física relativamente insuficientes para se alcançar o máximo benefício (30).

Cada vez mais é necessária uma intervenção num mundo sedentário, onde, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de um terço da população mundial não pratica qualquer atividade física. Sendo que dos 2/3 que se dizem fisicamente ativos, muitos destes não atingem os níveis de atividade ideais. Em Portugal, segundo dados do Eurobarómetro (2014), 60% da população nunca realizou algum tipo de atividade física (36). Cerca de 3,2 milhões de mortes, todos os anos, são atribuídas à inatividade física (37), e muitas destas poderiam ser evitadas com a simples prática de níveis mínimos de atividade física (3, 7).

Este trabalho tem por objetivo compreender os mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, rever os benefícios da prática regular de atividade física, perceber a relação existente entre ambos, perceber as estratégias de combate ao envelhecimento de forma a aumentar a qualidade de vida e longevidade, rever as recomendações atuais para a atividade física e discutir as recomendações ideais para a atividade física.

Métodos

Para a elaboração deste trabalho foram realizadas pesquisas nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Library. Para além destes, pontualmente, recorri a outras fontes bibliográficas para a pesquisa de dados estatísticos e recomendações da atividade física (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP), American Heart Association (AHA), Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Australian Government - Department of Health, e Organização Mundial da Saúde (OMS)); A última pesquisa foi realizada a 17 de julho de 2017, utilizando um conjunto de operadores booleanos e, sempre que possível, termos do *Medical Subject Headings* (MeSH). Foram utilizados os termos e equações de pesquisa referidos na tabela 1.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos dos últimos 10 anos, principalmente os últimos 5 anos; em humanos; língua portuguesa, inglesa; relacionados com a atividade física, envelhecimento e longevidade; Os artigos foram selecionados a partir da leitura do título e do resumo, e sempre que necessário do texto integral se disponível; abordar possíveis biomarcadores do envelhecimento; abordar as recomendações atuais para a atividade física nos diferentes grupos etários; abordar os impactos na saúde da atividade física, qualidade de vida e longevidade;

Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes: artigos que abordavam casos, patologias ou mecanismos moleculares não relevantes para esta revisão, como doenças não relacionadas com o envelhecimento / doenças crónicas; artigos que abordavam a atividade física logo após procedimentos cirúrgicos; artigos que abordavam pouco a atividade física; artigos que abordavam outras variáveis, como a alimentação, sem dissociação ou evidência isolada com a atividade física; pontualmente, foram utilizados artigos com mais de 10 anos

devido ao valor destes para o trabalho, com informação muito relevante não contida em artigos mais recentes.

		Aging*
		Longevity*
		Lifespan*
		(molecular AND aging* OR longevity*)
		("molecular changes*" AND aging* OR longevity*)
		"hallmarks of aging"
		Telomeres*
		(mitochondria AND aging* OR longevity*)
		genomics* OR DNA
		"nutrient sensing"
		"stem cells"
		"cellular senescence"
	AND	Proteostasis*
		"cellular communication"
		recommendations*
		new recommendations*
		old adults OR elderly* OR aged*
		Physiology
		Morbidity* OR diseases*
		Cognitive* OR mental* OR anxiety*
		Cardiovascular OR diabetes OR metabolic Or cancer* OR neoplasm*
		Benefits*
		Muscle* OR sarcopenia
		"Frailty Syndrome"
Skin	AND	(molecular AND aging*)
Aging*	AND	Morbidity OR diseases*
Morbidity	AND	(longevity* OR lifespan*)

Tabela 1 – Termos e equações de pesquisa utilizados.

O Envelhecimento

O processo de envelhecimento

O envelhecimento pode começar mesmo antes do nascimento (38). Todavia, o organismo jovem tem ainda capacidade de reparar os processos deletérios que ocorrem ao longo da vida, o mesmo já não acontece, pelo menos com facilidade com o avançar da idade.

A deterioração funcional, a alteração do fenótipo e outras repercussões, como algumas doenças associadas ao envelhecimento, só se revelam ou se tornam evidentes a partir de certa idade, com diferentes órgãos e tecidos a envelhecerem funcionalmente com diferentes velocidades e em diferentes momentos. Ao longo do processo do envelhecimento, o corpo humano já não consegue reparar eficazmente a acumulação de danos celulares e moleculares (11).

São exemplos, o declínio da função cognitiva relacionada com a idade, que em adultos saudáveis e na maioria dos indivíduos, começa entre os 20 e 30 anos, com uma média aos 25 anos (39); o sistema músculo-esquelético e a massa muscular que começam a deteriorar-se entre os 30 e os 50 anos, sendo acentuada após os 50 anos, com uma diminuição da força em mais de 15% por década (40); no que se refere à pele, órgão não só importante como também de grande interesse estético nos dias de hoje, o seu envelhecimento intrínseco começa a fazer-se notar pelos 20 anos de idade (41, 42). No entanto, dependendo de influências biológicas, comportamentais, ambientais e sociais, estes declínios podem ser mais ou menos acentuados (43), havendo a possibilidade de se deferir no tempo o processo de envelhecimento, sobretudo através da adoção de estilos de vida saudáveis.

Coloca-se assim a grande questão, não da possibilidade de atrasar o envelhecimento e de aumentar a longevidade, mas sim, da forma mais otimizada e eficaz de o fazer.

Em suma, de forma a prevenir o processo de envelhecimento, torna-se importante atuar e promover precocemente estilos de vida saudáveis não apenas no idoso, mas cedo na vida, antes do possível declínio funcional e cognitivo.

Longevidade

Estudos recentes indicam que o limite biológico para idade máxima no Ser humano poderá ser de 115 anos (44). Contudo, vários outros investigadores discordam, argumentando com diversas análises estatísticas outras possíveis trajetórias na longevidade da humanidade, desde um *plateau* aos 125 anos, até ao crescimento linear que ultrapassa os 150 anos de esperança média de vida no ano 2300 (45). Apesar de ainda não haver um consenso, é certo que esperança de vida tem vindo a aumentar e continuará a crescer (46).

O número de centenários (indivíduos com 100 ou mais anos de idade) a nível mundial, em 2015, foi estimado em 451 000, um aumento quase de 100 000 indivíduos face aos 316 600 de 2012. Notavelmente, as projeções para 2050 são de 3 676 000 centenários (47).

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE, 2017), estima-se que em 2080 a esperança de vida à nascença seja de 87,38 anos para os homens e 92,10 anos para as mulheres, um aumento de 10,02 anos e de 8,87 anos, respetivamente, face aos atuais valores estimados de 77,36 anos e 83,23 anos entre 2013 e 2015. Já o número de centenários de 2011 para 2015, aumentou de 1526 indivíduos (82,1% mulheres e 17,9% homens) para 4066 (68,08% mulheres e 31,92% homens) (INE, 2015). As projeções do INE para 2080 revelam que esta população poderá atingir os 21 177 indivíduos, o que corresponderá a 280 centenários por cada 100 000 habitantes, face aos 42 em 2015 (INE, 2017). Uma outra projeção, coloca Portugal em 3º lugar a nível mundial no *ranking* dos países com a população mais idosa em 2030 (idade média da população – 50,2 anos). Passando para 7º lugar em 2050,

com uma idade média da população de 52,5 anos (47), comparativamente aos atuais 44 anos (INE, 2015).

No entanto, o aumento da longevidade coloca vários problemas. Num estudo com um grupo de centenários em 2011, 57,5% tinham dificuldades nas capacidades comunicativas (compreender outros indivíduos e/ou em serem compreendidos), 56% tinham dificuldades cognitivas (memória e concentração), 41,1% das mulheres e 21,2% dos homens não conseguiam andar ou subir escadas, 50% das mulheres e 31,1% dos homens não conseguiam tomar banho ou vestir-se. Apenas 5,96% indivíduos deste grupo de centenários não mostraram qualquer incapacidade nas áreas estudadas (função sensorial, funcionalidade, cognição e comunicação) (48).

A prevalência de doenças crónicas e de estados incapacitantes, por exemplo o Síndrome de Fragilidade, aumentam com a idade, contribuindo ainda mais para o aumento da incapacidade e dependência do idoso (17, 49). Por isso, para se alcançar um sucesso no envelhecimento é necessário intervir na sua qualidade, e não apenas na sua extensão. Um dos indícios para uma melhor longevidade pode estar nos genes, que podem contribuir para a prorrogação da longevidade em cerca de um terço (50). Num estudo em centenários, foram identificados, com boa evidência, cinco *loci* que podem conter genes que medeiam efeitos benéficos excepcionais na longevidade e nas doenças do envelhecimento, e que poderão ajudar em futuras análises e intervenções nesta área: (i) TOMM40/APOE, (ii) CDKN2B/ANRIL, (iii) ABO, (iv) SH2B3/ATXN2, e (v) HLA-DR e HLA-DQ (51).

Além da influência da hereditariedade genética na longevidade, dois terços são atribuídos a fatores epigenéticos e ambientais (50). Nestes últimos, temos os estilos de vida, que influenciam a longevidade em todos os estados e níveis do desenvolvimento e da diversidade humana (52). De uma perspectiva biogeográfica, aglomerados de centenários são

frequentemente encontrados em específicas regiões do globo. Apesar de algumas destas regiões serem de baixo rendimento e de disporem de reduzido acesso a cuidados de saúde, estes têm hábitos comuns, que incluem elevado consumo de vegetais, baixos níveis de stress, estilos de vida ativos e vínculo comunitário (52), o que demonstra uma notável influência dos hábitos de vida na longevidade. De facto, uma análise nos padrões de morbilidade e mortalidade de doenças cardiovasculares em 34 milhões de americanos evidenciou que as hospitalizações devido a enfarte agudo do miocárdio e a acidente vascular cerebral reduziram 38 e 34%, respetivamente (53). Este marcado sucesso foi atribuído sobretudo à modificação nos estilos de vida, com melhores medidas preventivas, e não às inovações terapêuticas (52).

Quando avaliamos as diferentes variáveis que aparentam ser benéficos para os centenários, a atividade física praticada regularmente parece ser o que mais beneficentemente influencia os fatores de risco para doenças crónicas (54). Por exemplo, um estudo epidemiológico transversal evidenciou que o nível de independência, o estilo de vida e a saúde em centenários japoneses estavam significativamente correlacionados com os níveis de atividade física (55). De facto, a capacidade de prevenir ou deferir no tempo a deterioração cardiovascular associada à idade, é um dos mecanismos que ajuda a explicar o sucesso no envelhecimento destes centenários (54).

Desta forma, apesar de outros fatores relacionados com a idade poderem dificultar os efeitos positivos da atividade física, como problemas ortopédicos e uma deterioração cognitiva, são de salientar os enormes benefícios de estilos de vida ativos, que contribuem para a longevidade dos centenários (54).

Conclui-se assim, que o sucesso da longevidade se relaciona com o sinergismo de inúmeros fatores (genéticos, epigenéticos e ambientais). Dando destaque não apenas à importância em descobrir novas intervenções para aumentar a longevidade, mas também

garantir que a população pratique estilos de vida saudáveis que são acessíveis à grande maioria da população (50, 52, 54, 56).

Doenças do Envelhecimento

A deterioração que ocorre no envelhecimento é o fator de risco primário das patologias humanas *major* (11). Dois grandes grupos de doenças *major*, as doenças do aparelho circulatório (31,7%) e os tumores malignos (21,7%), são referidas frequentemente como doenças relacionadas com o envelhecimento e estiveram na origem de mais de metade dos óbitos ocorridos em Portugal no ano de 2015 na população com mais de 65 anos (57). Além disso, são estas as doenças que mais contribuem para o número de anos potenciais de vida perdidos, sendo responsáveis por um elevado número de mortes prematuras.

Estas doenças, do qual também fazem parte as demências e diabetes *mellitus*, não têm apenas impacto na mortalidade, mas também na morbilidade. A qualidade de vida diminui abruptamente, gerando grande incapacidade funcional.

Apesar da esperança média de vida ter aumentado em Portugal, em contraste com muitos países da união europeia, o número de anos de vida saudáveis aos 65 anos, diminuiu em ambos os sexos e acentuadamente nas mulheres (Gráficos 1 e 2).

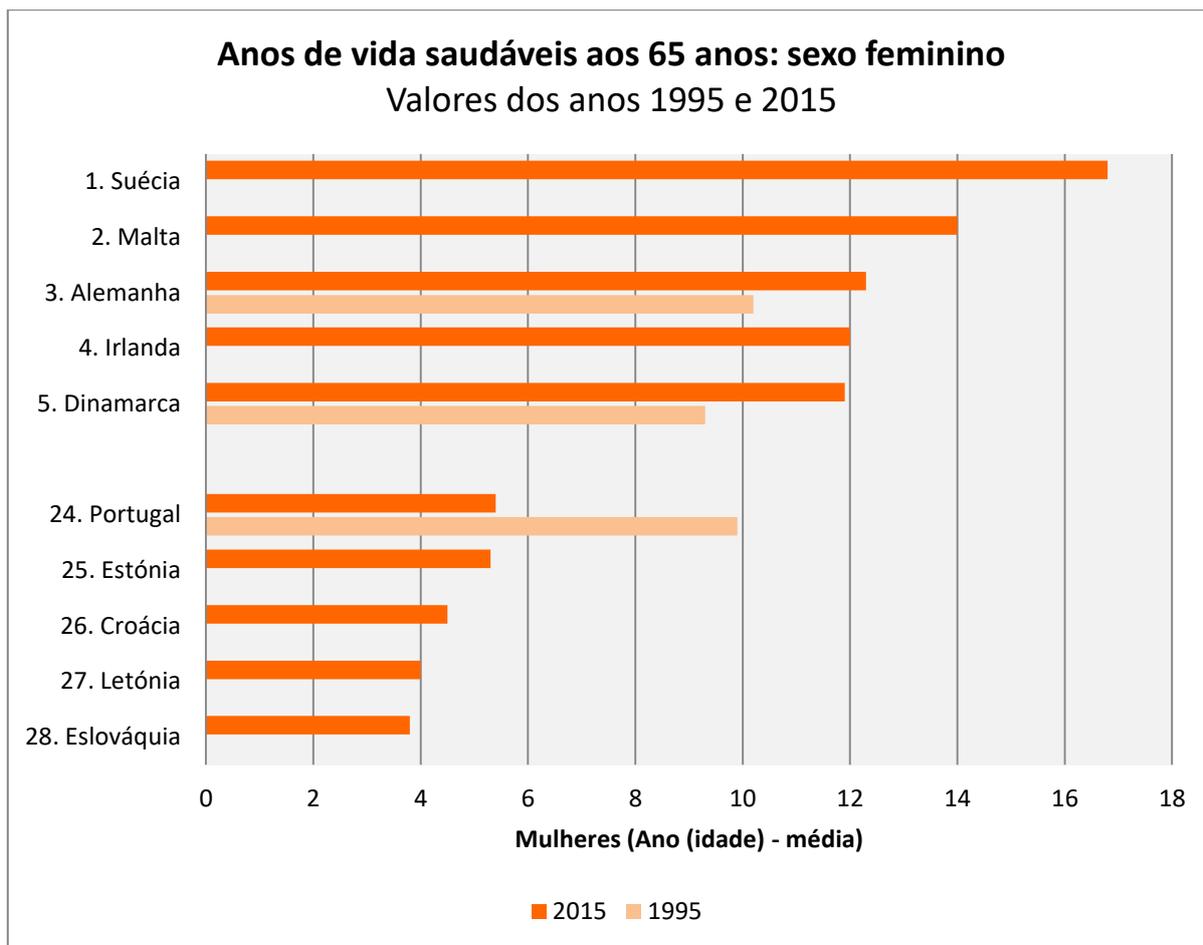


Gráfico 1 – Anos de vida saudáveis (sexo feminino), (Adaptado de PORDATA, 2015). Número de anos que uma pessoa de 65 anos pode esperar viver em condições de vida saudável / ausência de limitações funcionais/incapacidade (esperança de vida sem incapacidade física). Dados referentes à União Europeia (UE28).

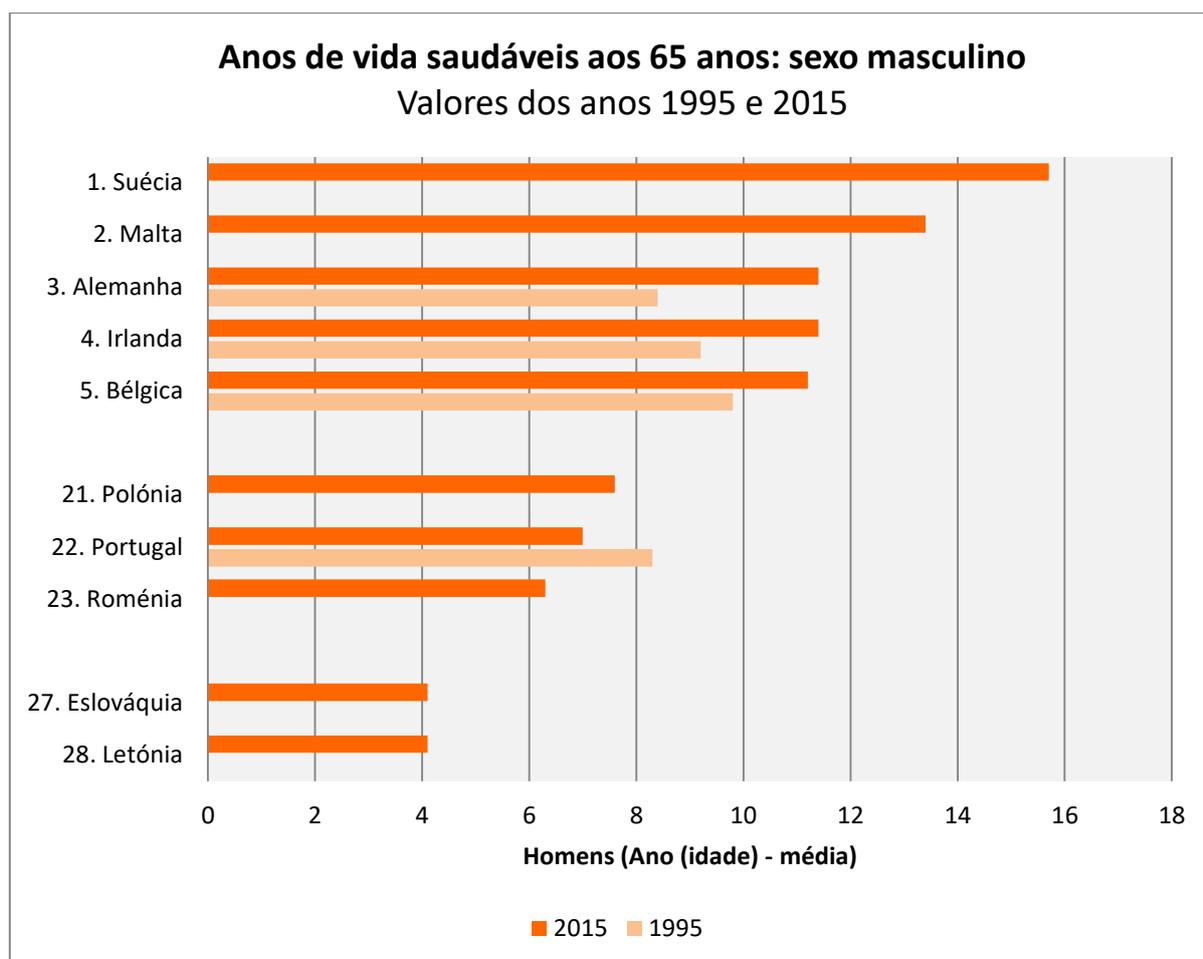


Gráfico 2 – Anos de vida saudáveis (sexo masculino), (Adaptado de PORDATA, 2015). Número de anos que uma pessoa de 65 anos pode esperar viver em condições de vida saudável / ausência de limitações funcionais/incapacidade (esperança de vida sem incapacidade física). Dados referentes à União Europeia (UE28).

Do ponto de vista económico, o custo potencial e o custo social deste tipo de doenças, aumenta acentuadamente com a idade e afeta o crescimento económico de um país (58). Em alguns países da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económico (OCDE), cerca de 40% a 50% dos gastos com saúde são atribuídos aos idosos e o custo *per capita* daqueles que possuem mais de 65 anos, é 3 a 5 vezes maior que dos outros grupos etários (59, 60). Portugal é um desses países, onde as doenças do aparelho circulatório são as que mais gastos acarretam ao sistema nacional de saúde, com um custo de cerca de 229 milhões de euros somente em internamentos da população com 65 anos ou mais, no ano de 2014 (60). No que se refere à inatividade física e consequentemente aos seus diversos impactos na saúde, a

Direção-Geral da Saúde (DGS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que em Portugal esta custe cerca de 900 milhões de euros anualmente, equivalente a 9% do orçamento do Ministério da Saúde para 2017 (61-63).

É indubitável a relação entre o desenvolvimento de doenças relacionadas com o envelhecimento e os hábitos de vida como a atividade física, sendo que estes desempenham um enorme papel na prevenção, ou pelo menos no atraso, da manifestação das doenças que se desenvolvem com o processo de envelhecer. A evidência em vários estudos destaca que 5% da carga de doenças como a doença arterial coronária, 7% da diabetes *mellitus* tipo 2, e ainda 9% das neoplasias da mama e 10% das neoplasias do cólon, são estimadas ocorrerem como consequência da inatividade física (64). Já na patocronia de uma doença, por exemplo, neoplásica, vários sintomas e efeitos secundários dos tratamentos como a quimioterapia, são atenuados com a atividade física adaptada às capacidades do indivíduo, existindo também melhoria funcional e no bem-estar geral, e com grandes benefícios psicológicos para o doente oncológico (65). No entanto, ainda existem limitações na prescrição de atividade física nestes indivíduos, devido à quantidade máxima benéfica que é desconhecida, e às adaptações necessárias a cada caso.

Em Portugal, quase dois terços da população é sedentária, e mais de metade nunca praticou qualquer tipo de atividade física, e apenas cerca de um quarto da população cumpre as recomendações atuais (36). A atividade física é um potente modificador da saúde e bem-estar, tanto físico, como psicológico e social. O potencial da atividade física em múltiplas vertentes, como na prevenção de doenças, qualidade de vida, longevidade e também na economia do país, é avassalador.

Reforça-se assim, a atuação sobre os hábitos de vida em todas as idades e em vários momentos da vida de um indivíduo. Portugal tem uma das piores percentagens de esperança

de vida saudável após os 65 anos na União Europeia, sobretudo devido a doenças que podem ser prevenidas e combatidas através da mudança do estilo de vida, como a prática de atividade física regular e diversificada.

Síndrome de Fragilidade

Além das doenças comuns do idoso, por exemplo, metabólicas, cardiovasculares, e neurodegenerativas, também pode ocorrer o Síndrome de Fragilidade (ou fragilidade), que afeta cerca de 20 a 30% dos idosos com mais de 75 anos (66). É caracterizada pela presença de três ou mais dos seguintes cinco critérios: fraqueza (avaliada pela diminuição da força de preensão palmar), reduzida atividade física, *performance* motora lenta (diminuição da velocidade de marcha), exaustão autorreportada (pouca tolerância ao exercício) e perda de peso involuntária (superior a 4,5 kg ou superior a 5% do peso corporal do último ano). Quando apenas um ou dois critérios estão presentes, é considerado um estado pré-frágil (pré-fragilidade), tendo um maior risco de desenvolver o Síndrome de Fragilidade (10, 67).

O Síndrome de Fragilidade é um estado de vulnerabilidade que acarreta um aumento de risco para resultados adversos, ficando os idosos menos capazes de tolerar o stress que advém de doenças, de hospitalizações e/ou de imobilidade física (68). Tem sido descrita como um *continuum*, que afeta múltiplos órgãos e sistemas, estando associada a uma maior mortalidade, e portanto, difere da sarcopenia e da caquexia (69).

Este é um importante e crescente problema na população ocidental envelhecida (30). A prevalência em Portugal da pré-fragilidade e fragilidade, segundo dois estudos de 2015, é de 50,9 a 59,1% e 34,9 a 36,5%, respetivamente (70, 71), e aumenta com a idade (49). A fragilidade pode eventualmente resultar em incapacidade ou dependência funcional, ou seja, falta de capacidade em realizar atividades da vida diária, como, por exemplo, atividades instrumentais, ou dificuldade na mobilidade (69).

O Síndrome de Fragilidade pode ser representado por um circuito de alterações clínicas que se encontram intimamente relacionadas (Figura 2) (10). A sarcopenia é um componente *major* da fragilidade, existindo também um estado inflamatório crônico, sobretudo à custa da interleucina 6 (IL-6), e uma ativação da cascata de coagulação, que resultam no aumento da proteína C reativa (PCR), dos níveis de fibrinogénio, d-dímeros e do fator VIII (10, 69). Além disso, podem estar presentes outros estados ou patologias fortemente associadas ao Síndrome de Fragilidade: dislipidémia com hipertrigliceridémia e diminuição de HDL (do inglês, *high density lipoprotein*), hiperglicémia e insuficiência renal (Figura 3) (8). Estas inúmeras alterações têm um grande impacto negativo na qualidade de vida e na longevidade, o que enfatiza a enorme necessidade de intervir no Síndrome de Fragilidade do idoso (8, 10, 69).

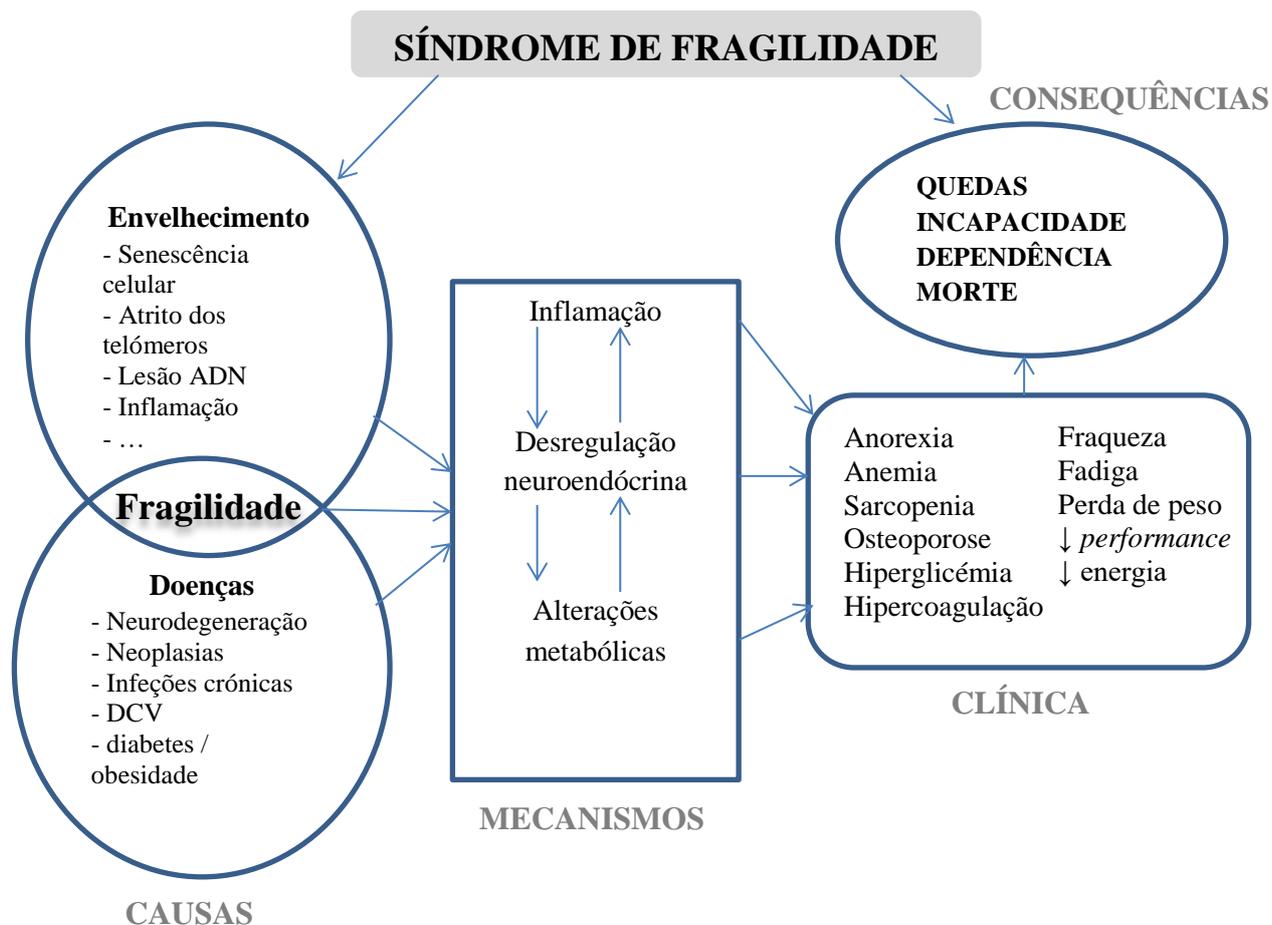


Figura 2 – Relação entre o envelhecimento e doenças que resultam no desenvolvimento do Síndrome de Fragilidade. Adaptado de (8). DCV: doenças cardiovasculares

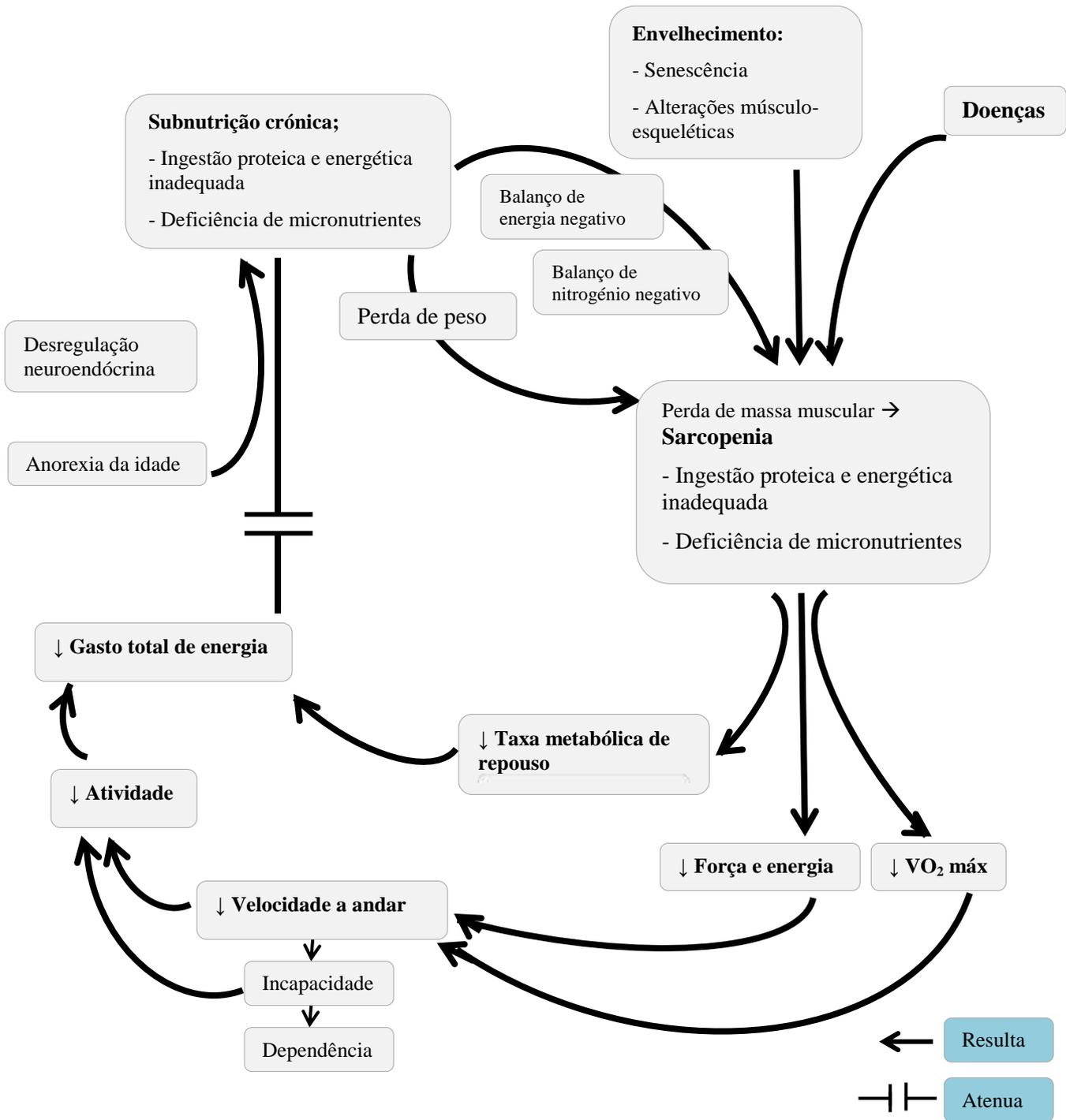
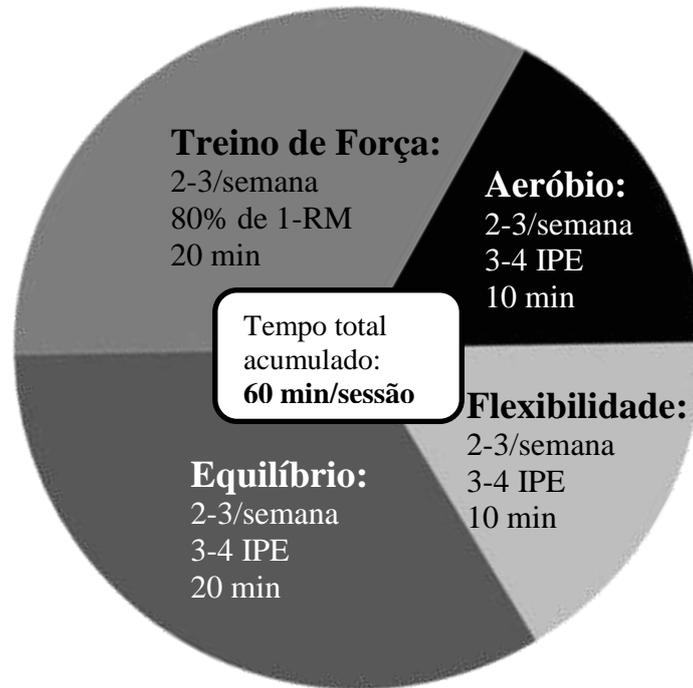


Figura 3 - Ciclo hipotético do Síndrome de Fragilidade. Adaptado de (10). VO₂ máx: volume de oxigênio máximo.

O declínio da atividade física com o envelhecimento está associado à diminuição da capacidade de exercício que predispõe para o Síndrome de Fragilidade (68). Depois dos 30 anos, a capacidade aeróbia, medida como volume de oxigénio máximo (VO_2 máx), vai declinando com a idade (1% por ano em indivíduos não treinados, e 0,5% por ano em atletas de desportos aeróbios) e contribui para uma redução na habilidade dos idosos realizarem atividade do quotidiano, sobretudo nos idosos com fragilidade que sofrem um declínio ainda maior na VO_2 máx (68, 72). Uma outra adaptação importante à atividade física aeróbica é o aumento da capacidade oxidativa do músculo, que resulta na tolerância à fadiga e aumento da capacidade aeróbica muscular. De facto, o treino cardiovascular pode melhorar significativamente o VO_2 máx em 10 a 15% (73). O treino de força é a melhor forma de aumentar a massa e força muscular. Apesar de o aumento da massa muscular em resposta ao treino poder estar atenuado nos idosos frágeis, este pode melhorar a força muscular em 110% em doentes institucionalizados (68). Também os programas de exercício de flexibilidade e de equilíbrio diminuem a frequência das quedas nestes indivíduos (2).

Desta forma, podemos concluir que, relativamente à atividade física, a melhor intervenção para os idosos frágeis e pré-frágeis, é a combinação de programas diversificados e multicompetentes. Assim, os exercícios devem ser aeróbios, de força, flexibilidade e equilíbrio, pelo menos 30 a 45 minutos por sessão e 3 vezes por semana, atingindo resultados significativamente após 5 meses (Figura 4) (2, 68). Contudo, é importante intervir nos restantes estilos de vida com um programa multidisciplinar, e ter em conta as inúmeras limitações que o idoso apresenta, sobretudo se existir o Síndrome de Fragilidade ou outras doenças crónicas do envelhecimento. Por conseguinte, é de extrema importância ter em consideração as importantes adaptações necessárias para motivar a prática de atividade física nestes indivíduos (68).

Pré-fragilidade



Fragilidade

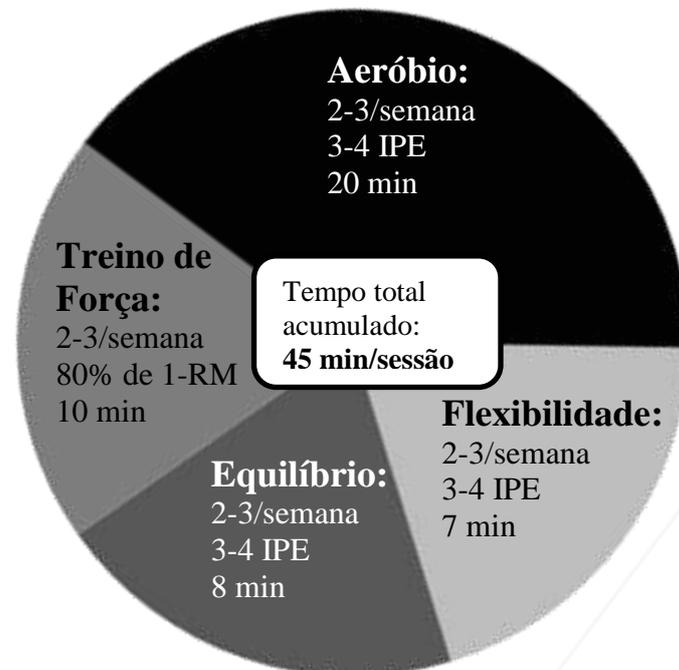


Figura 4 – Exemplo de recomendações para as componentes e níveis de atividade física para o Síndrome de Fragilidade: pré-fragilidade e fragilidade. Adaptado de (2). 1-RM: uma repetição máxima; IPE- índice de percepção de esforço (Escala de esforço de Borg); min: minutos.

Biomarcadores do Envelhecimento

Os nove biomarcadores são um conjunto de inúmeras características diferentes mas marcadamente interligadas, que usualmente são consideradas como contribuidoras para o processo de envelhecimento (11).

Cada um dos biomarcadores, idealmente apresenta as três seguintes características: (i) manifestam-se durante o processo normal do envelhecimento; (ii) o seu agravamento experimental deve acelerar o envelhecimento; (iii) a melhoria experimental deve deferir no tempo o normal processo do envelhecimento e aumentar a longevidade (11).

Compreender os mecanismos responsáveis pelo envelhecimento ajuda a deferir no tempo este processo, o que resulta no aumento da qualidade de vida e da esperança de vida (17).

Deste modo, os biomarcadores podem ajudar a desenvolver técnicas e intervenções que melhorem os estudos sobre o envelhecimento, através da otimização da metodologia de estudos com tecnologias de sequenciação da próxima geração, estudos *in vivo* em paralelo e, por sua vez, da análise molecular das interações ambiente-genoma que modulam o envelhecimento. Desta forma, os biomarcadores do envelhecimento facilitam a identificação de alvos terapêuticos que promovam a qualidade do envelhecimento e a longevidade (11).

Atividade Física e os Biomarcadores do Envelhecimento

Atualmente, inúmeras intervenções foram propostas como potenciais modificadoras do envelhecimento, como por exemplo, terapias baseadas em células estaminais, fármacos, como a metformina, ativação molecular das telomerasas, inibição de sinalização trópica, restrição calórica, fármacos miméticos da restrição calórica e restrição de aminoácidos específicos (74).

Uma intervenção capaz de atenuar o envelhecimento é a atividade física (74), que pode atuar benéficamente em todos os biomarcadores do envelhecimento (11), e está disponível de diversas formas para toda a população, mesmo para indivíduos com limitações funcionais (30).

Instabilidade genómica

A acumulação de alterações e lesões moleculares, como lesões no ADN e ainda, modificações genéticas, nos micro ácidos ribonucleicos (miARNs) e na expressão das proteínas, contribuem, a longo prazo, para o desenvolvimento de doenças crónicas degenerativas, incluindo inúmeras neoplasias e aterosclerose.

A atividade física foi associada positivamente com o aumento da reparação do ADN (75). Esta diminui a formação e o número de adutos volumosos de ADN relacionados com fatores de risco para doenças cardiovasculares (idade, tabagismo, hipertensão arterial e hipertrigliceridemia) (76). Podendo reduzir em 77% o número de adutos de ADN relacionados com a idade (76, 77).

Após um programa de 6 meses atividade física de força em idosos (média de 70 anos de idade), a expressão da maioria dos seus genes relacionados com a atividade física (função

mitocondrial, por exemplo, citocromo c oxidase) e com a idade, reverteram acentuadamente para níveis comparáveis a jovens (78). Concluindo assim, que a deficiência mitocondrial pode ser substancialmente revertida ao nível da transcrição, após um programa de exercício de resistência com duração de 6 meses (76).

Atrito dos telómeros

Durante um processo de envelhecimento normal, observa-se o encurtamento dos telómeros dos seres humanos (11, 79).

Um encurtamento acelerado dos telómeros está tipicamente associado a múltiplos fatores de risco e doenças crônicas relacionadas com a idade (30, 80, 81), como por exemplo, doenças cardiovasculares (82), diabetes *mellitus* tipo 2 (83), algumas neoplasias (84) e stress psicológico (82).

A atividade física, particularmente exercício cardiovascular, está associada a um maior comprimento dos telómeros de leucócitos (80, 81). Isto reflete-se numa maior capacidade cardiorrespiratória (expressa em $VO_{2máx}$) (30, 85), que, por sua vez, está associada a uma menor incidência de doenças cardiovasculares e menores taxas de mortalidade geral, incluindo menor risco de mortalidade por neoplasias (86, 87).

Num estudo com 2401 gémeos, os telómeros foram 200 pares de bases mais longos nos indivíduos que realizavam maiores níveis de atividade física (80). Mais que a manutenção do tamanho, o comprimento dos telómeros pode mesmo aumentar significativamente com o aumento da capacidade física (88), ou com alterações nos estilos de vida (níveis de atividade física moderada, dieta baseada em plantas, controlo do stress e aumento do suporte social) (89), o que se poderá traduzir num aumento da longevidade (90, 91). Além disso, atletas de

desportos aeróbicos, que regularmente praticam exercício cardiovascular vigoroso, apresentam maiores níveis na atividade da telomerase (92). A atividade física também influencia benéficamente a regulação ou expressão do complexo *shelterin* e da transcriptase reversa da telomerase (TERT) (93), e atenua a expressão de fatores de ligação de repetição telomérica (TRF) (80, 94). Resultando assim, no aumento da atividade telomerase, com consequente manutenção ou aumento do comprimento dos telómeros (95, 96). Num outro estudo, adultos que praticavam elevados níveis de atividade física, tinham telómeros com uma vantagem de idade biológica de 9 anos superior em relação aos indivíduos sedentários, e 7 anos superior aos indivíduos moderadamente ativos, enfatizando a necessidade de programas de exercício de alta intensidade de modo a se alcançar o máximo efeito benéfico (97).

Alterações epigenéticas

Alterações epigenéticas, como alterações nos padrões de metilação no ADN, modificações pós-translacionais das histonas e remodelação da cromatina, afetam os tecidos e células ao longo da vida, contribuindo para o processo de envelhecimento (11, 98).

A atividade física pode induzir modificações epigenéticas e atenuar desregulações associadas à idade (5), como por exemplo o declínio da função cognitiva (Figura 2). A alteração epigenética mais comumente induzida pela atividade física é a modificação das histonas (acetilação e metilação), metilação do ADN, e regulação da expressão de diferentes tipos de miARNs (99, 100).

Níveis elevados e regulares de atividade física em 3 períodos diferentes da vida de 647 mulheres caucasianas não-hispânicas (5-12 anos de idade; 13-19 anos de idade; e por último, nos 12 meses seguintes), resultou no aumento global da metilação do ADN, consistente com

associações entre a atividade física e a diminuição do risco de neoplasias (101). Existindo ainda vários outros estudos que evidenciam alterações epigenéticas benéficas através de programas de atividade física, por exemplo, diminuição da expressão de citocinas pro-inflamatórias pela hipometilação na região promotora do gene APC (codificador de citocinas pro-inflamatórias) (102) e, cardioproteção pela diminuição da expressão de histonas deacetilases (HCDA) (103) e da expressão de miRNA cardíacos (104).

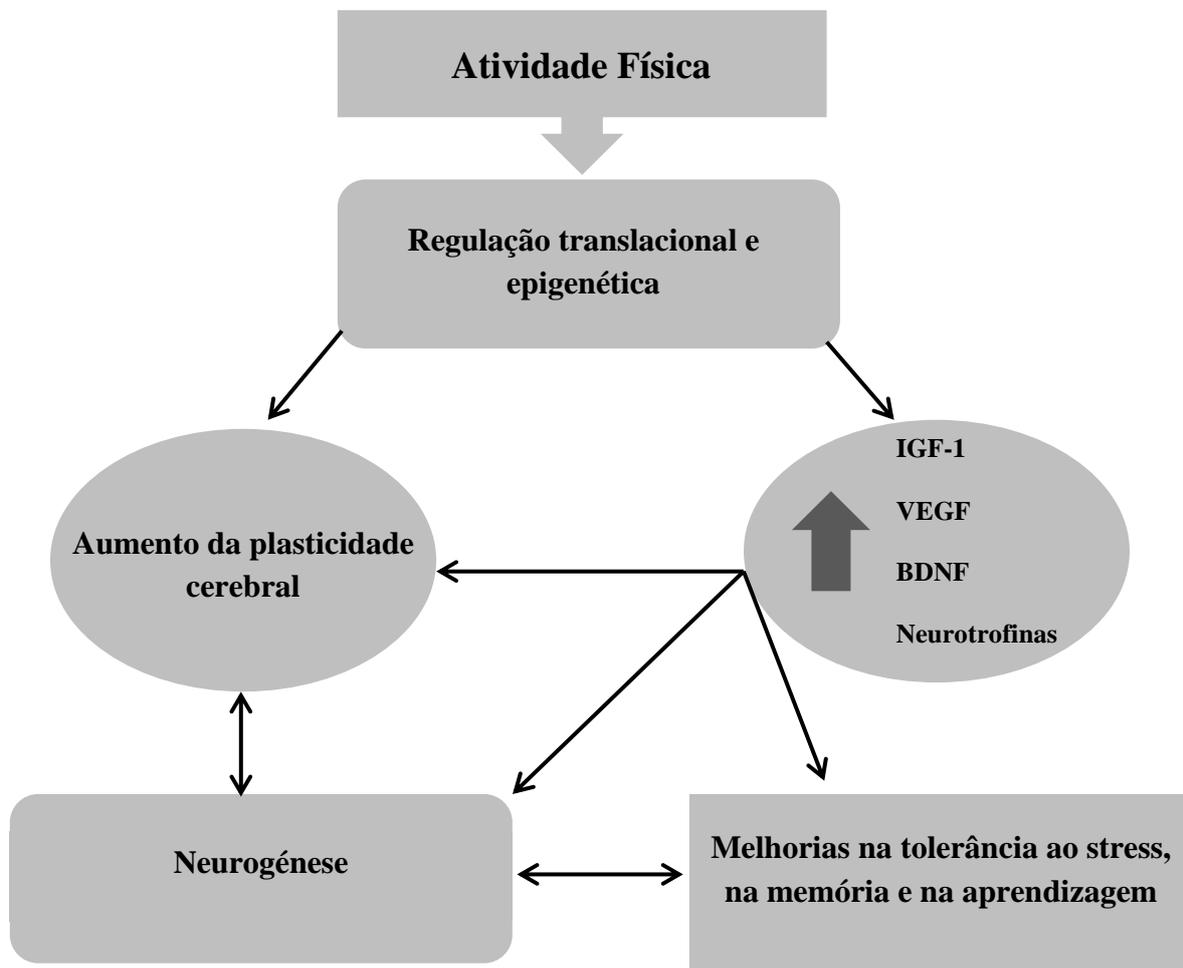


Figura 5 – Efeitos da atividade física nos padrões cognitivos, neuroplasticidade e moleculares, através de alterações epigenéticas. Adaptado de (5). IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro.

Perda de proteostase

Proteostase é definida como a homeostasia das proteínas responsável pelo redobramento e degradação de proteínas alteradas através de vários mecanismos, como a

autofagia, degradação proteolítica ou desdobramento mediado por *chaperonas* (30). O envelhecimento e algumas doenças relacionadas com a idade (Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e cataratas) estão relacionados com o declínio da proteostase (11, 105).

A autofagia é um dos mecanismos mais estudados na proteostase, e esta é induzida no músculo esquelético, numa curta, mas intensa sessão de atividade física (106), mas também em outros órgãos, como no fígado, coração, pâncreas e tecido adiposo (107, 108). A adaptação a longo termo, potencializada pela autofagia (induzida pela atividade física, através de vários mecanismos (Figura 3), resulta no aumento da capacidade aeróbica e na melhoria da homeostasia dos lípidos e da glicose. Notavelmente, a atividade física regular em combinação com a restrição calórica, melhorou o declínio da autofagia de proteínas associadas ao envelhecimento e, atenuou a lesão oxidativa e a apoptose associada à idade (108, 109).

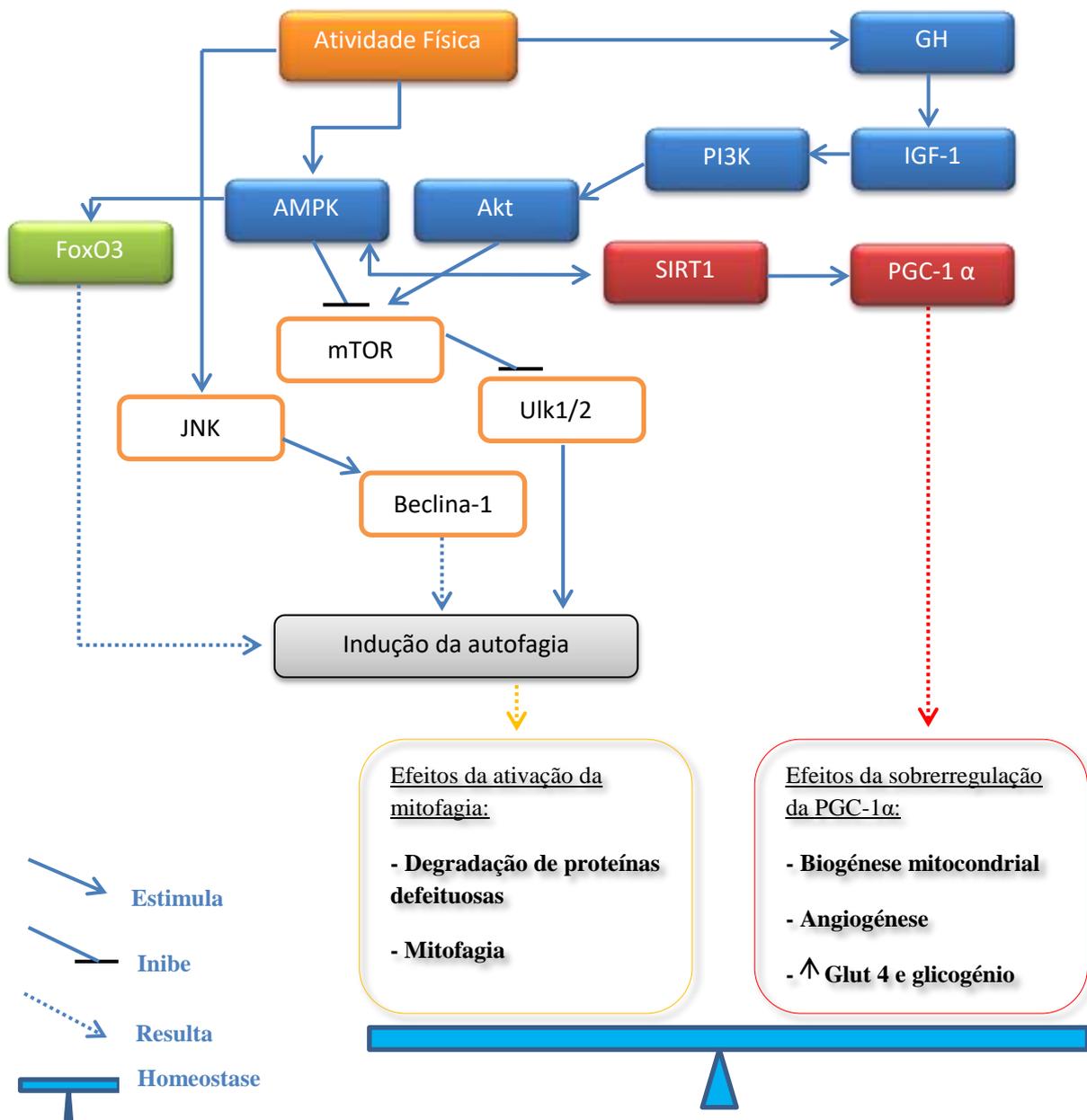


Figura 6 – Resumo de algumas vias de sinalização molecular e eventos celulares induzidos pela atividade física. Adaptado de (9) e (11). FoxO3: proteína humana codificada pelo gene FOXO3; mTOR: rapamicina em mamíferos; GH: hormona do crescimento; GLUT 4: transportador de glicose tipo 4; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; PGC-1α: coativador 1-alfa do recetor gama ativado por proliferador de peroxissomo.

Desregulação nos detetores de nutrientes

Polimorfismos genéticos ou mutações que reduzam as funções da hormona do crescimento (GH, do inglês, *growth hormone*), do fator de crescimento semelhante à insulina

tipo 1 (IGF-1, do inglês, *Insulin-like growth factor 1*), recetores da insulina ou de efetores intracelulares, como o AKT, proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês, *mammalian target of rapamycin*) e gene FOXO, estão relacionados com a longevidade (11).

A atividade física exerce efeitos protetores no declínio associado à idade, no eixo dos sensores da glicose (110) e também modula, a nível muscular, os 3 principais sistemas interligados de detetores de nutrientes: a via mTOR detetora de aminoácidos (111), e as vias SIRT e AMPK detetoras de baixa energia (112, 113) promovendo assim, um estado anabólico benéfico a nível muscular. Além disso, melhora a sensibilidade à insulina através da produção aumentada de transportador de glicose tipo 4 (Glut 4) (Figura 3) (30, 114). Exercícios cardiovasculares intensos aumentam os níveis circulantes de testosterona, GH e IGF-1, resultando no aumento de síntese proteica e de massa muscular esquelética, podendo prevenir ou melhorar condições de sarcopenia (30).

Disfunção mitocondrial

A expressão e a atividade dos sistemas antioxidantes (enzima superóxido dismutase (SOD) e proteínas de choque térmico (HSPs, do inglês, *heat shock proteins*)) estão modificadas no envelhecimento, existindo uma reduzida habilidade celular para contra-atacar as moléculas oxidantes, o que contribui para a acumulação de lesões provocadas por espécies reativas de oxigênio (ROS) (115), afetando a replicação e transcrição do ADN mitocondrial (ADNmt), o que origina frequentemente deleções com alteração da função das proteínas mitocondriais (116).

A atividade física aeróbia diminui as lesões oxidativas nos indivíduos idosos, através da estimulação de defesas antioxidantes endógenas (117), por exemplo, pela elevação de

antioxidantes hidrofílicos (ácido úrico, bilirrubina e vitamina C) e diminuição de antioxidantes lipofílicos (carotenoides e *gamma*-tocoferol (vitamina E)) (118).

Além disso, um estilo de vida ativo atenua a disfunção mitocondrial, promovendo a longevidade através de vias moleculares comuns aos efeitos da restrição calórica, mediado pela SIRT1 e pelo coativador 1-alfa do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PGC-1 α) (Figura 3) (30, 119).

Num estudo com indivíduos praticantes de desportos aeróbios, evidenciou-se uma elevada expressão de proteínas mitocondriais, ADNmt e de fatores de transcrição mitocondrial, demonstrando que o declínio relacionado com a idade na capacidade oxidativa mitocondrial estava ausente (119).

Senescência celular

Senescência celular pode ser definida como uma paragem estável do ciclo celular, acoplada a alterações fenotípicas estereotipadas (11).

A atividade física regula as proteínas estabilizadoras dos telómeros, e diminui fatores de expressão apoptóticos (p16^{Ink4A}, cinase 2, e p53), regulando deste modo a senescência celular e, protegendo a célula da apoptose induzida pelo stress (92). Além disso, relação Bax/Bcl-2 no ventrículo esquerdo do coração está significativamente sobre-regulada com a idade, mas marcadamente reduzida com programas de atividade física. Significa isto que apesar do coração envelhecido ser mais suscetível à apoptose, a atividade física pode exercer efeitos benéficos anti-apoptóticos (120).

Existe ainda o potencial de diminuir a incidência de neoplasias e melhorar o prognóstico destas, com programas de atividade física aeróbica, que aumentam a atividade das células exterminadoras naturais (NK, do inglês, *natural killer*), melhoram a apresentação de antígenos, reduzem a inflamação e previnem a acumulação de células senescentes funcionais (30, 121).

Exaustão das células estaminais

O declínio no potencial regenerativo dos tecidos é uma das características mais evidentes no envelhecimento (11).

Por outro lado, a atividade física é um dos estimulantes mais potentes da proliferação e migração de diferentes células estaminais adultas (por exemplo, na medula óssea), de modo a que sejam recrutadas para os tecidos lesados, com subsequente regeneração destes (122). Além disso, atenua a redução associada à idade da capacidade de reparação do endotélio nas células progenitoras endoteliais (123); ativa as células estaminais mesenquimatosas que podem vir a ter um elevado potencial terapêutico; e promove a proliferação de células estaminais neuronais, contribuindo para uma melhoria na capacidade regenerativa cerebral e capacidade cognitiva (122).

Uma das células mais afetadas com o envelhecimento é a célula satélite, o que contribui para o desenvolvimento de sarcopenia (30). Estudos demonstraram que atividade física aeróbica ou cardiovascular aumenta o número de miofibrilas contendo um elevado número de células satélite, resultando na hipertrofia fibras tipo II, prevenindo ou atenuando a sarcopenia (124).

Alteração da comunicação intercelular

O envelhecimento também envolve alterações da comunicação intercelular, a nível endócrino, neuroendócrino ou neuronal, ocorrendo, por exemplo, desregulação da sinalização neuro-hormonal (renina-angiotensina, adrenérgico, sinalização IGF1-insulina) e libertação de citocinas pró-inflamatórias por células senescentes, o que resulta no aumento da inflamação e no declínio da imunovigilância para agentes patogénicos e células pré-malignas (11).

Atividade física aeróbia regular foi associada a níveis mais baixos de inflamação (125, 126). Exercícios aeróbios intensos estão associados a níveis mais baixos de proteína C reativa (PCR), IL-6 e de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês, tumor necrosis factor alpha) em indivíduos de 70-79 anos (125).

A inflamação sistémica, doenças cardiovasculares ou neoplasias, podem ser atenuadas pelo efeito cumulativo de níveis regulares de atividade física, pois o músculo liberta IL-6, o que induz a produção de outras citocinas anti-inflamatórias (recetor antagonista da interleucina 1 (IL-1) (IL-1Ra), interleucina 10 (IL-10) e recetores solúveis TNF (sTNF-R)), e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α) (126).

Recomendações para a atividade física

As recomendações da atividade física sumarizam a evidência dos níveis e formas de atividade física necessárias alcançar para melhorar a saúde, em diferentes grupos populacionais. Atualmente existem inúmeras recomendações adotadas por diferentes países e nações (Tabela 2) e, apesar de apresentarem conteúdos e recomendações semelhantes, diferem entre si em certos componentes, que podem ser fulcrais para o sucesso da prescrição e promoção da saúde.

Portugal adotou as “Recomendações Globais para a Atividade Física e Saúde”, publicadas em 2010 pela OMS. Contudo, Portugal tem das piores taxas de adultos fisicamente inativos na União Europeia (EU) (Gráfico 3). Apesar dos inúmeros esforços na promoção e prescrição da atividade física, a percentagem de indivíduos ativos (indivíduos que alcançam, pelo menos, os níveis mínimos das recomendações da OMS), segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia (FPC, 2017), diminuiu de 36% em 2015 para 33% em 2017, com a maior quebra a ocorrer na população com 45 ou mais anos (127). Além disso, 29% dos indivíduos passa 5 a 10 horas sentados por dia, com uma média global de 4,3 horas, e ainda, durante a maior parte desse período, 44% não se levantam e/ou esticam as pernas (127).

Neste mesmo estudo (127), dos 67% indivíduos sedentários, 49% dos indivíduos afirmam que a atividade física não lhes é importante ou interessante, enquanto 33% afirma que gostaria de praticar atividade física mas não conseguem gerir o tempo no seu quotidiano para esse fim.

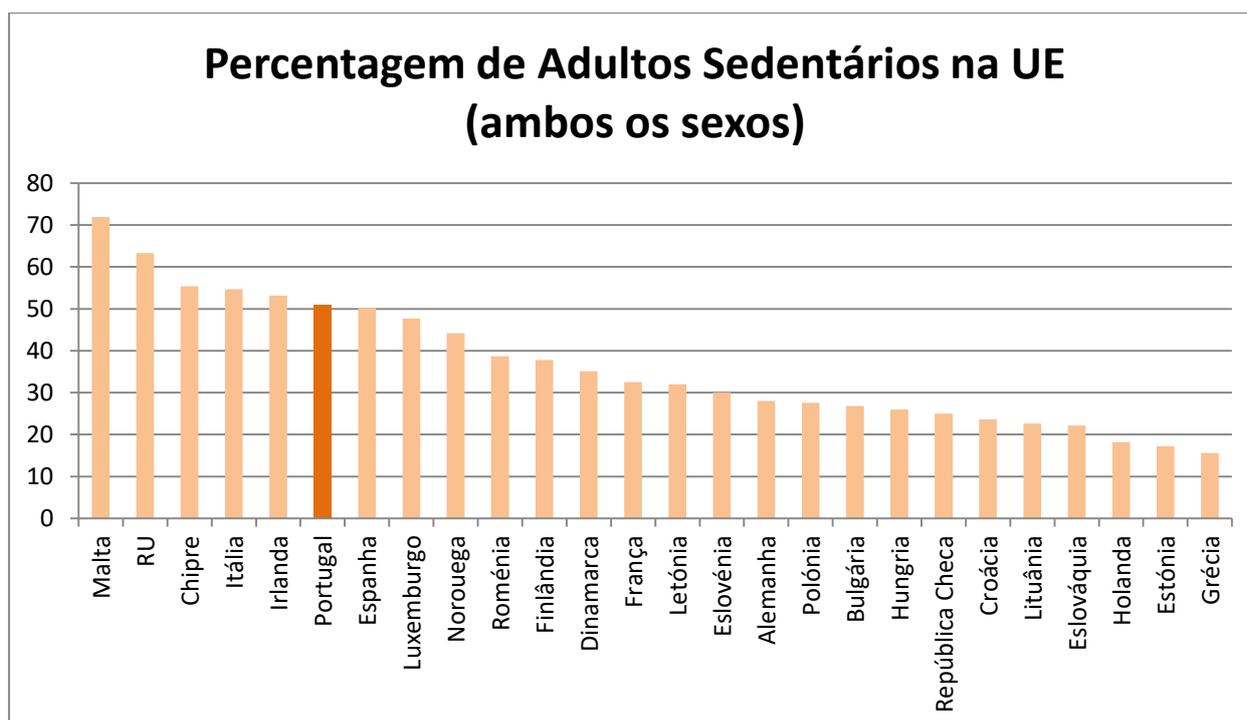


Gráfico 3 – Percentagem de adultos fisicamente inativos na União Europeia (EU) (128). RU: Reino Unido. Dados publicados em 2012.

Uma importante medida é melhorar, desenvolver ou adotar estratégias de encorajamento e atuação na população para a prática de atividade física, a título de exemplo, as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Figura 2) (4).

Torna-se, por isso, fundamental continuar a apostar na prevenção através da educação e promoção de estilos de vida saudáveis, utilizando estas medidas como a primeira linha no combate de diversas doenças crónicas e do envelhecimento, através de estratégias cada vez mais adaptadas à realidade atual da população e individualizadas às adversidades pessoais, profissionais e sociais impostas pelo indivíduo e pelo meio que o rodeia.

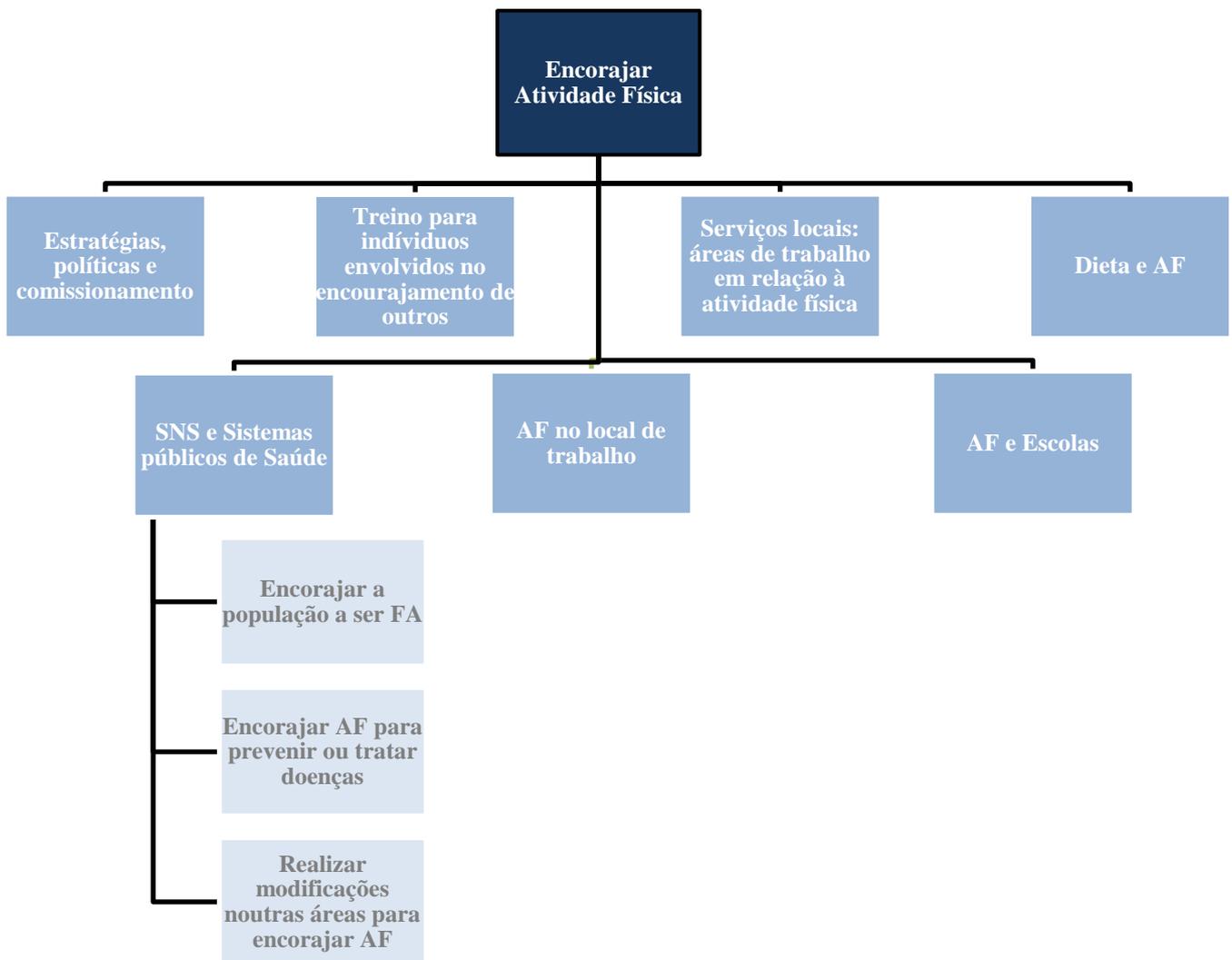


Figura 7 – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014: *Public Health Guideline 54*. Adaptado de (4). AF: atividade física; FA: fisicamente ativa; SNS: Sistema Nacional de Saúde.

Benefícios da Atividade Física

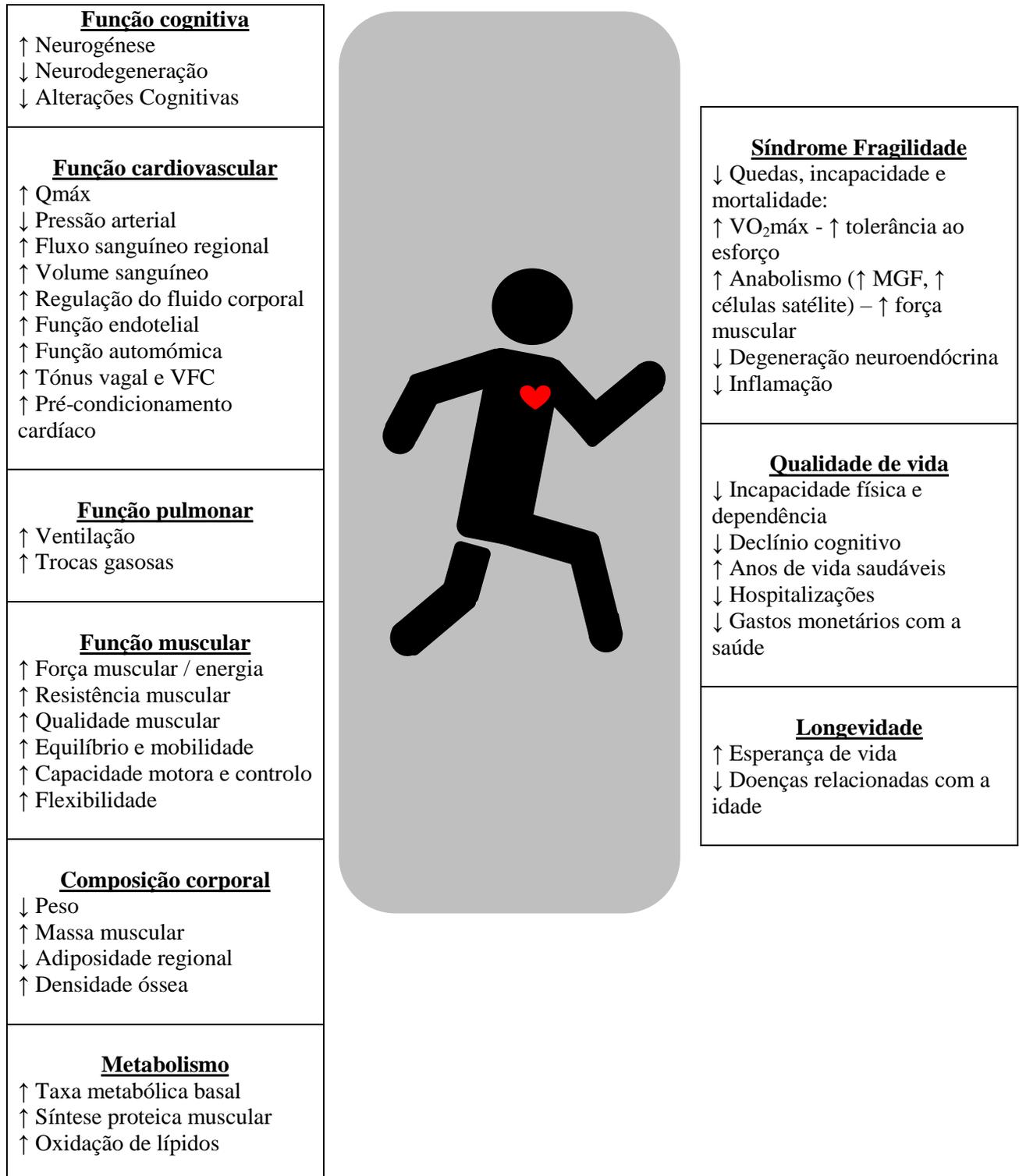


Figura 8 – Benefícios da atividade física. Adaptado de (26) e (63); MGF: fator de crescimento *mechano*; Qmáx: débito cardíaco máximo; VFC: variabilidade na frequência cardíaca; VO₂máx: volume de oxigênio máximo.

Recomendações atuais

Idade	EUA (2008)	OMS (2010)
< 5	NA	NA
5-17	<p>Aeróbia ≥ 60 min/dia; todos os dias;</p> <p>Moderada e/ou vigorosa;</p> <p>Vigorosa em ≥ 3/semana;</p> <p>Força (exercícios de fortalecimento muscular e ósseo): ≥ 3/sem (p.e. ginástica ou flexões/"abdominais", e correr ou saltar à corda) ≥ 3/semana.</p>	<p>Aeróbia: ≥ 60 min/dia; ≥ 3/semana;</p> <p>Moderada a vigorosa;</p> <p>Aeróbia (++)</p> <p>Força (+)</p>
18-64	<p>Aeróbio: ≥ 150 min/semana, moderada; ou ≥ 75 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Força: ≥ 2/semana (músc. <i>major</i>);</p> <p>Benefícios adicionais:</p> <p>- Aeróbia: 300 min/semana, moderada; ou 150 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente.</p>	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana, moderada; ou ≥ 75 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Sessões aeróbias intensas de ≥ 10 min;</p> <p>Força: ≥ 2/semana (músc. <i>major</i>);</p> <p><u>Benefícios adicionais:</u></p> <p>- Aeróbio: 300 min/sem, moderada; ou 150 min/sem, vigorosa; ou combinação equivalente.</p>
≥ 65	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana, moderada; ou ≥ 75 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Sessões aeróbias intensas de ≥ 10 min;</p> <p>Força: ≥ 2/semana (músc. <i>Major</i>);</p> <p><u>Benefícios adicionais:</u></p> <p>- Aeróbia: 300 min/semana, moderada; ou 150 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente.</p>	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/sem, moderada; ou ≥ 75 min/sem, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Sessões aeróbias intensas ≥ 10 min;</p> <p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p> <p><u>Benefícios adicionais:</u></p> <p>- Aeróbia: 300 min/semana, moderada; ou 150 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente.</p> <p><u>Se mobilidade reduzida:</u> adicionar exercícios de equilíbrio ≥ 2/semana.</p> <p><u>Se doenças incapacitantes:</u> máxima atividade conseguida/tolerada</p>
Grávidas e pós-parto	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana (fracionada), moderada;</p> <p>Sessões ≥ 10 min.</p>	NA

Idade	Reino Unido (2011)	Canadá (2012)
< 5	<p><u>Incapazes de andar:</u></p> <p>Atividades baseadas no chão/posição ventral (rebolar e gatinhar, alcançar objetos, brincar com outras pessoas) e atividades na água (sessões de natação “pais-filho”)</p> <p>Minimizar comportamento sedentário (exceto horas de sono)</p>	<p><u>< 1 ano:</u></p> <p>Atividades físicas baseadas no chão/posição ventral, várias vezes por dia (alcançar objetos e brinquedos, brincar ou rebolar no chão, gatinhar pela casa).</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários</p>
	<p><u>Capazes de andar:</u></p> <p>Aeróbia ≥ 180 min/dia; fracionado; todos os dias; qualquer intensidade;</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários</p>	<p><u>>1-4 anos:</u></p> <p>Aeróbia ≥ 180 min/dia; fracionado; todos os dias; qualquer intensidade;</p> <p>Atividades variadas e em diferentes ambientes; atividades que promovam o desenvolvimento de habilidades motoras;</p> <p>Progressão para ≥ 60 min, até aos 5 anos.</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários</p>
5-17	<p>Aeróbia ≥ 60 min/dia; todos os dias; moderada a vigorosa;</p> <p>Força (exercícios de fortalecimento muscular e ósseo) ≥ 3/semana;</p> <p>Sessões únicas ou várias sessões de ≥ 10 min;</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>	<p><u>5-11 anos:</u></p> <p>Atividade ≥ 60 min/dia; todos os dias; moderada a vigorosa;</p> <p>- Aeróbia e vigorosa ≥ 3/semana;</p> <p>- Força (fortalecimento muscular e ósseo) ≥ 3/semana</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>
18-65	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana, moderada; ou ≥ 75 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Sessões aeróbias ≥ 10 min; (p.e. 30min, ≥ 5 dias /semana).</p> <p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários (ficar muito tempo sentado).</p>	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana, moderada a vigorosa.</p> <p>Sessões aeróbias ≥ 10 min; (p.e. 30min, ≥ 5 dias /semana).</p> <p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários (ficar muito tempo sentado).</p>
≥ 65	<p>Aeróbio: ≥ 150 min/semana, moderada, aeróbio; ou ≥ 75 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Sessões aeróbias ≥ 10 min; (p.e. 30min, ≥ 5 dias /semana).</p>	<p>Aeróbia: ≥ 150 min/semana, moderada a vigorosa.</p> <p>Sessões aeróbias ≥ 10 min; (p.e. 30min, ≥ 5 dias /semana).</p> <p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p>

	<p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p> <p>Exercícios de equilíbrio e coordenação ≥ 2/semana.</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>	<p>Minimizar comportamentos sedentários (ficar muito tempo sentado).</p> <p><u>Se mobilidade reduzida:</u> adicionar exercícios de equilíbrio.</p>
Grávidas e pós-parto	NA	NA

Idade	Austrália (2014)
< 5	<p><u>< 1 ano:</u></p> <p>Atividades baseadas no chão/posição ventral em ambientes seguros.</p> <p>Minimizar comportamento sedentário (exceto horas de sono)</p>
	<p><u>>1-4 anos:</u></p> <p>Aeróbia ≥ 180 min/dia; fracionado; todos os dias;</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários</p>
5-17	<p>Aeróbia ≥ 60 min/dia; todos os dias; moderada a vigorosa; para maiores benefícios, incluir mais horas/dia.</p> <p>Atividade diversificada, e alguma atividade vigorosa</p> <p>Força (exercícios de fortalecimento muscular e ósseo) ≥ 3/semana;</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>
18-65	<p>Se sedentário, realizar qualquer tipo e nível de atividade, e aumentar progressivamente até ao recomendável;</p> <p>Realizar atividade física, preferencialmente distribuída/fracionada todos os dias.</p> <p>Aeróbia: 150 a 300 min/semana, moderada; ou 75 a 150 min/semana, vigorosa; ou combinação equivalente (moderado a vigoroso);</p> <p>Força: ≥ 2/sem (músc. <i>major</i>);</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>

≥65	<p>Realizar qualquer tipo e nível de atividade física, independente da idade, peso, problemas de saúde e incapacidades;</p> <p>Realizar o máximo de atividade possível, todos os dias, de várias formas, englobando atividade cardiovascular/aeróbia, força, equilíbrio e flexibilidade;</p> <p>Aeróbio: ≥ 30 min/dia, moderada, todos os dias;</p> <p>Idosos que são sedentários, deverão começar com um nível fácil de gerir fisicamente, e gradualmente aumentar para os níveis, tipos e frequência recomendadas.</p> <p>Indivíduos que continuam a desfrutar uma vida de atividade física vigorosa, devem continuar a realizá-la, adaptada à sua capacidade numa idade mais avançada e proporcionando recomendações e orientações de segurança</p> <p>Minimizar comportamentos sedentários.</p>
Grávidas e pós-parto	NA

Tabela 2 – Recomendações para os níveis de atividade física. EUA: Estados Unidos da América – *Physical Activity Guidelines for Americans* (2008) (129); OMS: Organização Mundial de Saúde – *Global Recommendations on Physical Activity for Health* (2010) (6); Reino Unido – *UK physical activity guidelines* (2011) (130); Canadá – *Canadian Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines* (2012) (131); Austrália – *Australia's Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines* (2014) (32); min: minuto; músc.: músculos; p.e.: por exemplo; NA: não aplicável.

Recomendações ideais

As mais relevantes orientações para a atividade física, de um modo geral e para adultos, recomendam um mínimo de 150 minutos semanais de atividade física moderada ou de 75 minutos semanais vigorosa, ou ainda uma combinação equivalente (6, 32, 129-131). Por outro lado, algumas sociedades ainda recomendam, para benefícios adicionais, atividade física aeróbia durante 300 minutos por semana, de intensidade moderada, ou 150 minutos semanais de intensidade vigorosa (6, 32).

É certo que a atividade física regular reduz o risco de morte prematura, mas o número de anos de vida ganhos difere para diferentes níveis de atividade (3). Realizar alguma atividade física, como caminhar 75 minutos por semana, pode já influenciar (aumentar) ligeiramente a longevidade. No entanto, níveis mais elevados de atividade física propiciam maior potencial benéfico na longevidade, com notáveis benefícios ainda para níveis superiores a 450 minutos (Figura 9) (3).

De seguida irá ser utilizada, por diversas vezes, a expressão MET-horas/semana. O equivalente metabólico (MET) é uma medida fisiológica que expressa o gasto de calorias da atividade física. Um MET é o equivalente de energia gasto por um indivíduo enquanto está sentado em repouso (MET de repouso). Durante o exercício, o equivalente MET é a energia gasta em comparação com o repouso. Por isso os valores MET indicam a intensidade da atividade física. Uma atividade com um valor MET de 5 significa um gasto energético (número de calorias) 5 vezes superior ao gasto em repouso. MET-horas/semana, são os valores de equivalentes metabólicos numa hora de atividade física, acumulados durante uma semana (129, 132).

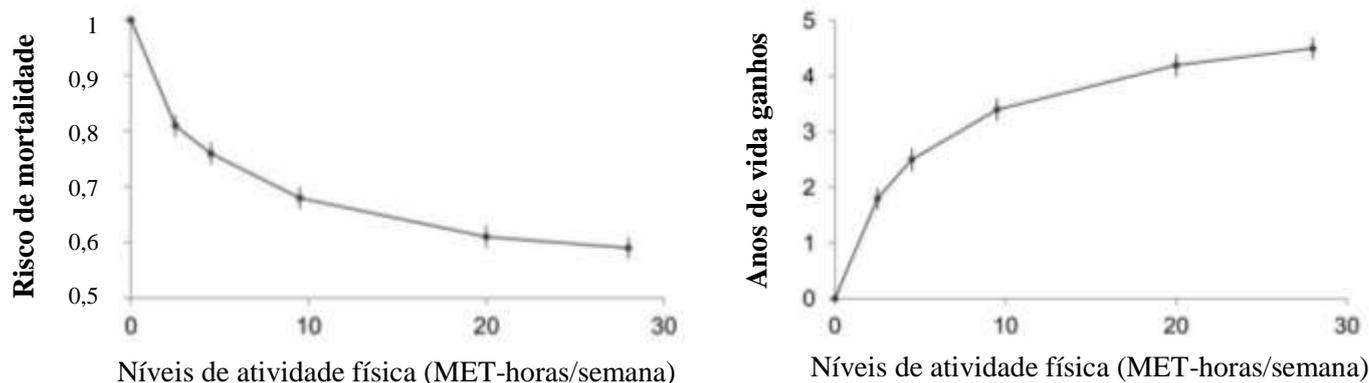


Figura 9 – Níveis de atividade física *versus* taxa de risco de mortalidade (Taxa de Hazard) e esperança de vida ganha. MET: equivalente metabólico por horas/semana; 0 MET-horas/semana equivalente a nenhuma atividade física; 1 a 3,74 MET-horas/semanas é equivalente a caminhar rápido até 75 minutos por semana; 7,5 a 14,9 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar rápido durante 150 a 299 minutos por semana; 15,0–22,4 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar 300 a 449 minutos por semana; mais de 22,5 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar rápido durante mais de 450 minutos por semana. Adaptado de (3).

As recomendações ideais, de modo a obter-se o máximo benefício, refletem-se no aumento dos níveis mínimos da atividade física (7). Todavia, devido à elevada percentagem de população sedentária (Gráfico 3), atualmente torna-se mais importante a promoção e educação para estilos de vida ativos, de modo a se obter pelo menos o mínimo benefício na saúde e longevidade (32, 127, 128). Sobretudo no grupo das mulheres que tendem a ser menos fisicamente ativas (33, 34, 128).

É necessário promover e individualizar a prescrição de atividade física de acordo com a capacidade e escolha de cada indivíduo. Para indivíduos fisicamente pouco ativos, é recomendado iniciar com baixos níveis de atividade e aumentar progressivamente até alcançar os níveis desejáveis e recomendados (32, 133). Além disso, uma atividade física diversificada torna-se importante, não só no idoso, mas em todas as idades, existindo maiores benefícios com programas que englobem combinações das várias modalidades - aeróbio, força, flexibilidade e equilíbrio (68, 134, 135).

Em relação aos indivíduos incapacitados por doença, tanto funcional como cognitivamente, ou ainda, na patocronia das patologias, por exemplo neoplasias, ou de estados de debilidade, a título de exemplo o Síndrome de Fragilidade (Figura 4) (2), estes devem ser o mais fisicamente ativos possíveis, tendo especial atenção às suas limitações e capacidades físicas, e conferindo toda a segurança necessária (32, 65, 68, 133, 136).

Para as grávidas, a evidência atual recomenda pelo menos 150 minutos semanais de atividade aeróbia (por exemplo, natação), adaptando e individualizando programas consoante idade de gestação e as limitações funcionais da grávida, dispondo também de toda a segurança necessária para esta e para o feto (6, 137).

Por fim, apesar das recomendações adotadas por Portugal não especificarem a atividade física em crianças com idades inferiores a 5 anos (6), estas beneficiam de um estilo de vida ativo adaptado à sua idade. Promovendo, desta forma, um crescimento saudável: aumenta a capacidade cardiovascular, ajuda a manter um peso corporal adequado à idade, melhoram a força, coordenação e equilíbrio, desenvolve flexibilidade, melhora a postura, estabelece ligações entre diferentes partes do cérebro, melhora o sono e providência oportunidades para desenvolver capacidades de socialização (138). Por isso, é importante promover, através da educação dos pais, atividade física nestas idades e reduzir comportamentos sedentários, tal como as recomendações mais atuais sugerem (Reino Unido, Canadá e Austrália) (Tabela 2) (32, 130, 131).

O limite para o benefício

Níveis mais elevados de atividade física, muito superiores às atuais recomendações mínimas, podem estar associados a uma maior longevidade. Podendo mesmo reduzir o risco geral de cancro do cólon em 24%, ou para metade, com níveis de 21 MET-horas/semana (139). Porém, níveis excecionalmente elevados podem contribuir de forma prejudicial para a esperança de vida e o envelhecimento (Figura 10). Os atletas de alta competição podem chegar a praticar níveis muito superiores a 100 MET-horas/semana, e apesar de viverem mais que a população sedentária, vários estudos apontam que a sua esperança de vida é menor comparativamente a indivíduos que alcançam o aparente limiar de benefício (cerca de 22,5 a 40 MET-hora/semana) (3, 7). De facto, vários estudos sobre os níveis da atividade física evidenciaram uma ligeira curva em “J” para o risco de mortalidade à medida que os níveis aumentam (140). Com níveis extremos e crónicos de exercícios aeróbios (geralmente corrida de longa distância) é evidente um *plateau* ou mesmo um declínio nos efeitos positivos, com um aumento do risco para complicações cardiovasculares e músculo-esqueléticas (140, 141)

Esta evidência é importante para moldar futuras recomendações de atividade física, que atualmente destacam apenas níveis mínimos para benefício. Desta forma, isto irá permitir desenvolver recomendações do limiar máximo de atividade física associada a benefícios, que será cerca de 22,5 a 40 MET-horas/semana, equivalente a caminhar rápido cerca de 450 a 800 minutos por semana.

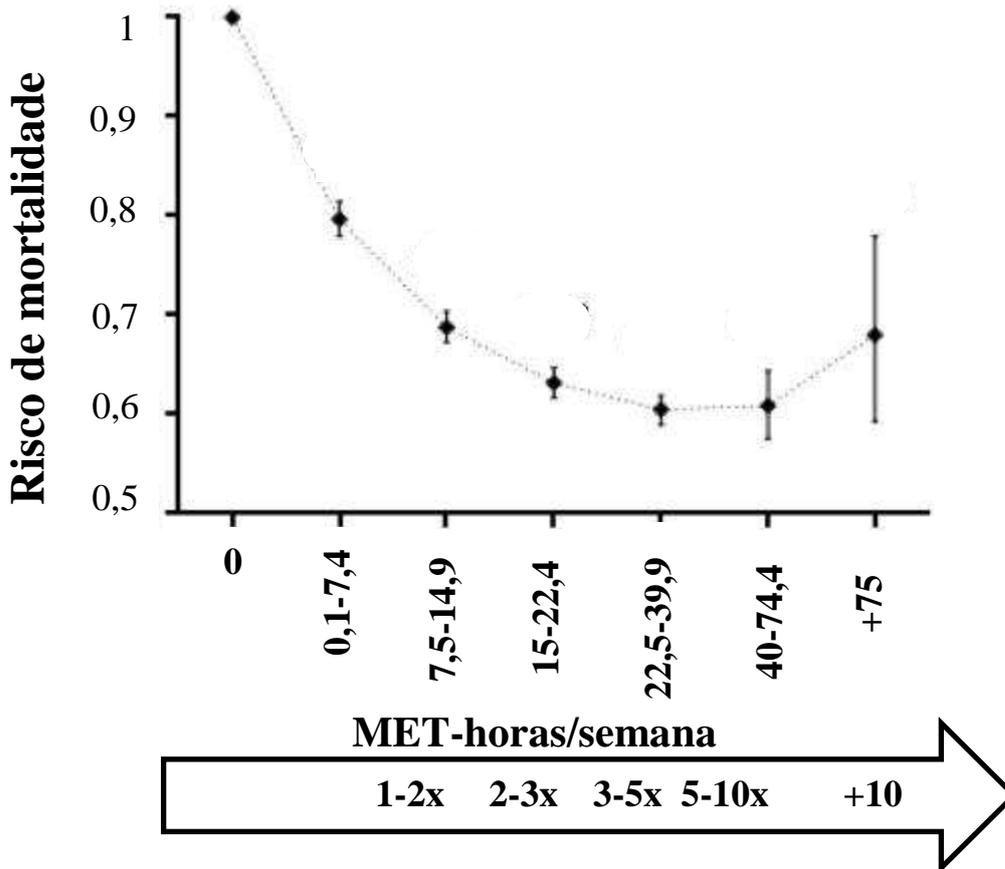


Figura 10 – Níveis de atividade física: máximo benéfico. MET: equivalente metabólico por horas/semana; 0 MET-horas/semana equivalente a nenhuma atividade física; 1 a 3,74 MET-horas/semanas é equivalente a caminhar rápido até 75 minutos por semana; 7,5 a 14,9 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar rápido durante 150 a 299 minutos por semana; 15,0–22,4 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar 300 a 449 minutos por semana; mais de 22,5 MET-horas/semana, é equivalente a caminhar rápido durante mais de 450 minutos por semana. 1-2x, 2-3x, 3-5x, 5-10x, +10: quantidade de vezes superior aos níveis mínimos recomendados pela OMS (6). Adaptado de (7)

Conclusão

O envelhecimento da população é um futuro certo e não longínquo, que trará inúmeros desafios e problemas globais, sobretudo ao nosso país que terá uma das populações mais envelhecidas em todo o mundo (58, 128).

Atualmente, envelhecer está associado a uma grande incapacidade para a maioria da população com mais de 65 anos, tanto a nível funcional e cognitivo, como socioeconómico (14, 16, 30).

As doenças crónicas mais comuns associadas à idade são doenças que ocorrem devido à deterioração da capacidade de regulação ou regeneração da fisiologia humana, e por isso, intervenções fisiológicas, como a atividade física conseguem admiráveis resultados positivos, prevenindo e até mesmo reduzindo a progressão de grande percentagem destas doenças (30).

A atividade física não consegue reverter o processo de envelhecimento, mas atenua inúmeros efeitos sistémicos e celulares prejudiciais ao organismo (30). Contudo, apesar do enorme potencial benéfico, a inatividade física continua a ser um problema *major* de saúde pública em todo o mundo (128).

Conclui-se assim, que tão ou mais importante do que desenvolver novos fármacos antienvhecimento, é determinar quais são as combinações, tipos e “dosagens” (frequência, duração e intensidade) para a atividade física, que mais beneficiam a saúde e longevidade do indivíduo. É imperativo implementar intervenções mais eficientes para a promoção de estilos de vida ativos nos vários estratos da população. Só desta forma, será possível aumentar notavelmente a qualidade do envelhecimento e continuar a prolongar, de modo saudável, a longevidade humana.

Agradecimentos

Agradeço ao Mestre Alexandre Rebelo-Marques e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto pelo incansável apoio, disponibilidade e orientação na elaboração deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016;29:90-112.
2. Bray NW, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Exercise prescription to reverse frailty. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(10):1112-6.
3. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001335.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Physical activity: exercise referral schemes. (NICE Public Health Guideline 54). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph54>.
5. Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou A, Koutsilieris M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2013;13:133–146.
6. WHO. Global recommendations on physical activity for health. *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*, 2010.
7. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):959-67.
8. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010;11(5):547-63.
9. Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle. *Sports Med.* 2014;44(5):625-40.

10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
11. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217.
12. Creighton H. Europe's Ageing Demography. ILC-UK; 2014 November 2014.
13. Robustillo SA, Corsini V, Juchno P, Marcu M. Demography Report. European Commission, Employment SAaI, Eurostat; 2015 3/2015.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy Aging at a Glance. 2011.
15. Futures IfA. Public Health 2030: A Scenario Exploration. Alexandria, VA. Maio 2014.
16. Lochner KA, Cox CS. Prevalence of Multiple Chronic Conditions Among Medicare Beneficiaries, United States, 2010. *Prev Chronic Dis.* 2013.
17. Center for Disease Control and Prevention. Healthy aging: Helping people to live long and productive lives and enjoy a good quality of life. Atlanta G. 2011
18. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6.
19. Modern JK. Biological Theories of Aging. *Aging and Disease* 2010;1(2):72-74.
20. Goldsmith TC. On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry (Mosc).* 2012;77(7):729-32.
21. Kriete A, Sokhansanj BA, Coppock DL, West GB. Systems approaches to the networks of aging. *Ageing Res Rev.* 2006;5(4):434-48.
22. Piedrafita G, Keller MA, Ralser M. The Impact of Non-Enzymatic Reactions and Enzyme Promiscuity on Cellular Metabolism during (Oxidative) Stress Conditions. Breitenbach M, ed. *Biomolecules* . 2015;5(3):2101-2122. doi:10.3390/biom5032101.

23. Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7239639.
24. Shephard RJ. Exercise as cardiovascular therapy. *American Heart Association*, 1999; 99:963-972. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.7.963>
25. Anderson E SG. Effects of Exercise and Physical Activity on Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*; 4:27. doi:10.3389/fpsy.2013.00027.; 2013.
26. Blake, H. Physical activity and exercise in the treatment of depression. *Frontiers in Psychiatry* ;3:106. doi:10.3389/fpsy.2012.00106.; 2012.
27. Sharma A MV, Petty FD. Exercise for Mental Health. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* . 2006.
28. Chang P-J WL, Lin Y. Social Relationships,. Leisure Activity, and Health in Older Adults. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* . 2014;33(6):516-523. doi:10.1037/hea0000051.
29. WHO. The role of physical activity in healthy ageing. Ageing and Health Programme, The Finish Centre for Interdisciplinary Gerontology, 1998.
30. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Moran M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res*. 2015;18(1):57-89.
31. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*. 2013;28(5):330-58.
32. July DoHAsPAaSBGwhgaimpnch-p-s-p-a-gna.
33. Fei Sun IJN, Alison E While. Physical activity in older people: a systematic review, *BMC Public Health*. 2013.
34. CARDI. Physical activity, ageing and health Junho 2014.

35. Taylor D. Physical activity is medicine for older adults. *Postgrad Med J*. 2014;90(1059):26-32.
36. European Commission; Sport and Physical Activity; Special Eurobarometer 412; Directorate-General for Communication, 2014.
37. World Health Organization. Diet and Physical Activity Factsheet. Secondary Diet and Physical Activity Factsheet. 2013.
38. Allison BJ, Kaandorp JJ, Kane AD, Camm EJ, Lusby C, Cross CM, et al. Divergence of mechanistic pathways mediating cardiovascular aging and developmental programming of cardiovascular disease. *Faseb j*. 2016;30(5):1968-75.
39. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*. 2009;30(4):507-14.
40. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(4):346-50.
41. Aghaei S, Nilforoushzadeh MA, Aghaei M. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1 gene in skin aging. *J Res Med Sci*. 2016;21:36.
42. Oikarinen A. Aging of the skin connective tissue: how to measure the biochemical and mechanical properties of aging dermis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994;10(2):47-52.
43. Samarakoon SM, Chandola HM, Ravishankar B. Effect of dietary, social, and lifestyle determinants of accelerated aging and its common clinical presentation: A survey study. *Ayu*. 2011;32(3):315-21.
44. Dong, X., Milholland, B. & Vijg, J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*. 538, 257–259. 2016.
45. Hughes, B. G. & Hekimi, S. Many possible maximum lifespan trajectories. *Nature* 546, <http://dx.doi.org/10.1038/nature22786>. 2017.

46. Kontis Ve. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*, Volume 389 , Issue 10076 , 1323 - 1335. 2017.
47. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables*. Working Paper No. ESA/P/WP.241. 2015
48. Ribeiro O, et al. Health profile of centenarians in Portugal: acensus-based approach. *Population Health Metrics*. 2016 <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0083-3>.
49. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
50. Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh W-C, Suzuki M. Genetic determinants of exceptional human longevity: insights from the Okinawa Centenarian Study. *Age* . 2006;28(4):313-332. doi:10.1007/s11357-006-9020-x.
51. Ortney K, Dobriban E, Garagnani P, Pirazzini C, Monti D, et al. (2015) Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity. *PLOS Genetics* 11(12): e1005728. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005728>.
52. Govindaraju D, Atzmon G, Barzilai N. Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. *Applied & Translational Genomics*. 2015;4:23-32.
53. Krumholz HM, Normand SL, Wang Y. Trends in hospitalizations and outcomes for acute cardiovascular disease and stroke, 1999-2011. *Circulation*. 2014;130(12):966-75.
54. Venturelli M, Schena F, Richardson RS. The role of exercise capacity in the health and longevity of centenarians. *Maturitas*. 2012;73(2):115-20.
55. Ozaki A, Uchiyama M, Tagaya H, Ohida T, Ogihara R. The Japanese Centenarian Study: autonomy was associated with health practices as well as physical status. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(1):95-101.

56. Ortney K, Dobriban E, Garagnani P, Pirazzini C, Monti D, et al. Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity. *PLOS Genetics* 11(12): e1005728. 2015 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005728>.
57. Instituto Nacional de Estatística IP. Causas de morte. Lisboa-Portugal; 2015.
58. World Health Organization. Global Health and Aging. National Institute on Aging. USA, 2011.
59. JACOBZONE S, OXLEY H. Ageing and Health Care Costs. *Internationale Politik und Gesellschaft*. 2002.
60. Direção-Geral da Saúde. Portugal IDADE MAIOR em números, 2014: A Saúde da População Portuguesa com 65 ou mais anos de idade. Direção de Serviços de Informação e Análise. Lisboa, 2014.
61. WHO. *Factsheets on health-enhancing physical activity in the 28 European Union member states of the WHO European region*. 2015.
62. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*. 2016;388(10051):1311-24.
63. Direção-Geral da Saúde. Quanto custa a inatividade física em Portugal. DGS, Lisboa 2017 Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/quanto-custa-a-inatividade-fisica-em-portugal.aspx>.
64. World Health Organization. A European framework to promote physical activity for health; Regional Office for EuropeSteps to health; Copenhagen, 2007.
65. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2775-809.

66. Mohler MJ, Fain MJ, Wertheimer AM, Najafi B, Nikolich-Zugich J. The Frailty syndrome: clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol.* 2014;54:6-13.
67. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-41.
68. Aguirre LE, Villareal DT. Physical Exercise as Therapy for Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:83-92.
69. Veríssimo, M. T. (coord.). *Geriatrics fundamental: Saber e praticar.* Lisboa: Lidel. 2014.
70. Coelho, T., Santos, R., Paúl, C., Gobbens, R. J. J., & Fernandes, L. (2015). *Portuguese version of the Tilburg Frailty Indicator: Transcultural adaptation and psychometric validation* . *Geriatr Gerontol Int*, 15(8), 951-960.
71. Duarte, M. *Fragilidade em Idosos: Modelos, Medidas e Implicações Práticas* . Lisboa: Coisas de Ler. 2015.
72. Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res.* 2004;12(6):913-20.
73. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31; 364(13):1218–29. [PubMed: 21449785].
74. Carlos López-Otín LG, José M.P. Freije, Frank Madeo, Guido Kroemer. *Metabolic Control of Longevity.* Elsevier. 2016.
75. Cash SW, Beresford SA, Vaughan TL, Heagerty PJ, Bernstein L, White E, et al. Recent physical activity in relation to DNA damage and repair using the comet assay. *J Phys Act Health.* 2014;11(4):770-6.
76. Izzotti A. Genomic biomarkers and clinical outcomes

of physical activity. Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy; 2011.

77. Phillips DH, Arlt VM. The ³²P-postlabeling assay for DNA adducts. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2772-81.
78. Melov S TM, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance Exercise Reverses Aging in Human Skeletal Muscle. Wenner P, ed. *PLoS ONE* . 2007;2(5):e465. doi:10.1371/journal.pone.0000465.
79. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol.* 2007;3(10):640-9.
80. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. *Sports Med.* 2016;46(9):1213-37.
81. Williams DM, Buxton JL, Kantomaa MT, Tammelin TH, Blakemore AIF, Jarvelin MR. Associations of Leukocyte Telomere Length With Aerobic and Muscular Fitness in Young Adults. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):529-37.
82. Mainous AG, 3rd, Codd V, Diaz VA, et al. Leukocyte telomere length and coronary artery calcification. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):262-7.
83. Zee RY, Castonguay AJ, Barton NS, Germer S, Martin M. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Transl Res.* 2010;155(4):166-9.
84. Ma H, Zhou Z, Wei S, Liu Z, Pooley KA, Dunning AM, et al. Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(6):e20466.
85. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(2):165-7.

86. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(2):272-8.
87. Nes BM, Vatten LJ, Nauman J, Janszky I, Wisloff U. A simple nonexercise model of cardiorespiratory fitness predicts long-term mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(6):1159-65.
88. Bendix L, Gade MM, Staun PW, Kimura M, Jeune B, Hjelmborg JV, et al. Leukocyte telomere length and physical ability among Danish twins age 70+. *Mech Ageing Dev.* 2011;132(11-12):568-72.
89. Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1112-20.
90. Britt J. Heidinger JDB, Winnie Boner, Kate Griffiths, Neil B. Metcalfe, and Pat Monaghan. Telomere length in early life predicts lifespan. *PNAS* 2012 109 (5) 1743 - 1748; published ahead of print January 9, 2012, doi: 10.1073/pnas.1113306109.
91. Shammass, Masood. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2011. 14. 28-34. 10.1097/MCO.0b013e32834121b1.
92. Werner C, Furster T, Widmann T, Poss J, Roggia C, Hanhoun M, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation.* 2009;120(24):2438-47.
93. WL Chilton, et al. Acute Exercise Leads to Regulation of Telomere-Associated Genes and MicroRNA Expression in Immune Cells. 2014. *PLOS ONE* 9(4): e92088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092088>

94. Ludlow AT, Witkowski S, Marshall MR, Wang J, Lima LC, Guth LM, et al. Chronic exercise modifies age-related telomere dynamics in a tissue-specific fashion. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(9):911-26.
95. Nandakumar J, Cech TR. Finding the end: recruitment of telomerase to the telomere. *Nature reviews Molecular cell biology* . 2013;14(2):69-82. doi:10.1038/nrm3505.
96. Pinto AR, Li H, Nicholls C, Liu JP. Telomere protein complexes and interactions with telomerase in telomere maintenance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:187-207.
97. Larry A. Tucker. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: An NHANES investigation. *Preventive Medicine*, 2017; 100: 145 DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.04.027.
98. Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, Suchiman HE, Slagboom PE, Boomsma DI, Heijmans BT. Epigenetic variation during the adult lifespan: crosssectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*. 2012; 11:694–703. [PubMed: 22621408]
99. Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou A, Koutsilieris M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(2):133-46.
100. A Eccleston ND, C Gunter, B Marte, D Nath. Epigenetics. *Nature Insight* 2007;447(7143):396-440.
101. White AJ, Sandler DP, Bolick SC, Xu Z, Taylor JA, DeRoo LA. Recreational and household physical activity at different time points and DNA global methylation. *Eur J Cancer*. 2013;49(9):2199-206.
102. Zimmer P, Bloch W. Physical exercise and epigenetic adaptations of the cardiovascular system. *Herz*. 2015;40(3):353-60.

103. Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice. *PLoS One*. 2009;4(5):e5610.
104. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics*. 2011;43(11):665-73.
105. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78:959–991. .
106. Grumati P, Coletto L, Sabatelli P, Cescon M, Angelin A, Bertaglia E, et al. Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its reactivation rescues myofiber degeneration. *Nat Med*. 2010;16(11):1313-20.
107. He C, Sumpter R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy* 8: 1548–1551, 2012.
108. Vainshtein A, Hood DA. The regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120(6):664-73.
109. Wohlgemuth SE, Seo AY, Marzetti E, Lees HA, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long exercise. *Exp Gerontol*. 2010;45(2):138-48.
110. Coiro V, Volpi R, Gramellini D, Maffei ML, Volta E, Melani A, Chiodera P. Effect of physical training on age-related reduction of GH secretion during exercise in normally cycling women. *Maturitas* 2010;65:392–395.
111. Mayhew DL, Kim JS, Cross JM, Ferrando AA, Bamman MM. Translational signaling responses preceding resistance training-mediated myofiber hypertrophy in young and old humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(5):1655-62.

112. Pasiakos SM. Exercise and amino acid anabolic cell signaling and the regulation of skeletal muscle mass. *Nutrients* 2012;4:740–758.
113. Sanchis-Gomar F. Sestrins: novel antioxidant and AMPK-modulating functions regulated by exercise? *J Cell Physiol.* 2013;228(8):1647-50.
114. Mann S, Beedie C, Balducci S, Zanuso S, Allgrove J, Bertiato F, Jimenez A. Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: A review of the evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:237–268.
115. Graziamaria Corbi, Valeria Conti, Giusy Russomanno, et al., “Is Physical Activity Able to Modify Oxidative Damage in Cardiovascular Aging?,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* , vol. 2012, Article ID 728547, 6 pages, 2012. doi:10.1155/2012/728547.
116. Hebert SL, Lanza IR, Nair KS. Mitochondrial DNA alterations and reduced mitochondrial function in aging. *Mech Ageing Dev* 2010;131:451–462.
117. Parise G BA, Tarnopolsky MA. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol* 2005;40:173–180.
118. Reichhold Sea. Endurance exercise and DNA stability: is there a link to duration and intensity? *Mutat. Res. Rev.* 682: 28–38.; 2009.
119. Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes.* 2008;57(11):2933-42.
120. Kwa H-B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *Journal of Rehabilitation* 2013; 9(2): 212-219.
121. Bigley AB, Spielmann G, LaVoy EC, Simpson RJ. Can exercise-related improvements in immunity influence cancer prevention and prognosis in the elderly? *Maturitas* 2013;76:51–56.

122. Fiuza-Luces C, Delmiro A, Soares-Miranda L, Gonzalez- Murillo A, Martinez-Palacios J, Ramirez M, Lucia A, Moran M. Exercise training can induce cardiac autophagy at end-stage chronic conditions: Insights from a graftversus - host-disease mouse model. *Brain Behav Immun*. 2014;39:56–60. .
123. Xia WH, Li J, Su C, Yang Z, Chen L, Wu F, Zhang YY, Yu BB, Qiu YX, Wang SM, Tao J. Physical exercise attenuates age-associated reduction in endothelium reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men. *Aging Cell* 2012;11:111–119.
124. Shefer G, Rauner G, Yablonka-Reuveni Z, Benayahu D. Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PLoS One* 2010;5:e13307.
125. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, Pahor M, Taaffe DR, Brach J, Rubin S, Harris TB. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1098–1104.
126. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:392–396. .
127. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Portugueses, o Exercício Físico e o Sedentarismo. FPC, 2017.
128. Heath, Gregory & Parra, Diana & Sarmiento, Olga & Andersen, Lars & Owen, Neville & Goenka, Shifalika & Montes, Felipe & C Brownson, Ross. (2012). Evidence-based intervention in physical activity: Lessons from around the world. *Lancet*. 380. 272-81. 10.1016/S0140-6736(12)60816-2.
129. Promotion. OoDPaH. 2008 American Physical Activity Recommendations. 2008 Available from: www.health.gov/paguidelines.

130. eating DoHOah. UK physical activity guidelines. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/uk-physical-activity-guidelines>. 2011.
131. (CSEP) TCSfEP. Canadian Physical Activity Guidelines. 2012.
132. Bushman, B. A. How can I use METS to quantify the amount of aerobic exercise. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 16 (No. 2), 5-7. 2012.
133. National Institute for Health and Care Excellence. Physical activity: exercise referral schemes. (NICE Public Health Guideline 54). 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph54>.
134. Stathokostas L, Little RMD, Vandervoort AA, Paterson DH. Flexibility Training and Functional Ability in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of Aging Research* . 2012;2012:306818. doi:10.1155/2012/306818.
135. Ricotti, Leonardo. (2012). Static and dynamic balance in young athletes. *Journal of Human Sport and Exercise*. 6. 616-628. 10.4100/jhse.2011.64.05.
136. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(5):471-81.
137. Downs DS, Chasan-Taber L, Evenson KR, Leiferman J, Yeo S. Physical Activity and Pregnancy: Past and Present Evidence and Future Recommendations. *Research quarterly for exercise and sport*. 2012;83(4):485-502.
138. Department of Health's Public Health. Physical Activity and play for Toddlers. Toddler Factsheet 3.4. 2013.
139. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control*.1997;8(4):649-67.
140. O'Keefe, James H.Franklin, BarryLavie, Carl J. et al. Exercising for Health and Longevity vs Peak Performance: Different Regimens for Different Goals. Mayo Clinic

Proceedings, Volume 89, Issue 9, 1171 - 1175.

2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.004>.

141. Lee, D.-C., Pate, R.R., Lavie, C.J., Sui, X., Church, T.S., and Blair, S.N. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 :472–481.