

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Eduardo Mundstock

Relação entre o Estilo de vida e o Comprimento dos Telômeros

Porto Alegre

2015

Eduardo Mundstock

Relação entre o Estilo de vida e o Comprimento dos Telômeros

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança.

Orientadora: Prof. Dra. Rita Mattiello

Porto Alegre
2015

DADOS DE CATALOGAÇÃO

M965r Mundstock, Eduardo

Relação entre o estilo de vida e o comprimento dos telômeros / Eduardo Mundstock. Porto Alegre: PUCRS, 2015.

136 f.: il.: tab. Inclui um artigo científico publicado no periódico *Ageing Research Reviews* e dois artigos submetidos para publicação.

Orientadora: Prof. Dra. Rita Mattiello.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança.

1. COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS. 2. TEMPO SENTADO. 3. OBESIDADE. 4. ATIVIDADE FÍSICA. I. Mattiello, Rita. II. Título.

CDD 618.92011
CDU 616-053.2(043.3)
NLM WS 366

Eduardo Mundstock

Relação entre o Estilo de vida e o Comprimento dos Telômeros

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança.

Aprovado em: _____ de _____ de _____

Banca examinadora:

Examinador 1

Examinador 2

Examinador 3

Porto Alegre

2015

Dedicatória

Aos meus pais, Arno Alfredo Mundstock e Maria Elisabete Pereira Mundstock, pelo amor, carinho e dedicação que até hoje dedicam à minha Educação.

À minha esposa Fernanda Mattos Louzada e ao meu filho Arthur Louzada Mundstock pelo amor, pela paciência e pelo apoio durante o caminho percorrido até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao colega e amigo João Mario Mazzola (*in memoriam*). O tempo de convivência foi curto, porém suficiente para perceber o grande ser humano que eras. Fica a saudade do amigo e a certeza de que tens um lugar especial em nossas memórias.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida durante o curso.

Ao Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS.

Ao Prof. Dr. Renato T. Stein por permitir a utilização de dados secundários do Estudo BRIGHT para o artigo original.

À professora e orientadora Dra. Rita Mattiello, pelo constante incentivo e brilhante orientação durante a execução dos trabalhos aqui apresentados. Também minha admiração por seu conhecimento e sua dedicação à pesquisa. Meu agradecimento por ter acreditado no meu potencial, por ter me proporcionado aprendizado científico e por sua amizade.

Ao Prof. Dr. Edgar E. Sarria pela pelas excelentes revisões realizadas nos manuscritos submetidos, bem como e por sua amizade.

À Prof. Dra. Florencia M. Barbé-Tuana pela análise do comprimento dos telômeros realizado no Departamento de Bioquímica, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do (UFRGS).

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pela imensa contribuição para o meu crescimento profissional e científico.

À minha amada esposa Fernanda Mattos Louzada pelo amor carinho e principalmente pela paciência em todos os momentos em que me ausentei para tratar de assuntos ligados ao mestrado, ao nosso filho Arthur Louzada Mundstock, que deu novo significado às nossas vidas.

Aos meus pais Arno Alfredo Mundstock e Maria Elisabete Pereira Mundstock, aos meus irmãos Edgar Mundstock, Thatiane Mundstock e Guilherme Mundstock, bem como demais familiares meu agradecimento pela compreensão nos momentos em que, mesmo presente, eu estava absorto realizando os trabalhos necessários à esta conquista.

Aos colegas do Mestrado pela ajuda, troca de experiências e amizade, em especial às colegas Suelen Goecks Oliveira e Denise Gref Machado, pelo auxílio na elaboração e revisão dos manuscritos dos artigos de revisão.

À secretária Carla Carmo de Melo Rothmann (PPG-Pediatria), pelo apoio e esclarecimentos durante o Mestrado.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para meu crescimento profissional e acadêmico.

Muito obrigado!

A ciência não pode prever o que vai acontecer. Só pode prever a probabilidade de algo acontecer.”

Cesar Lattes

Resumo

Introdução: Diferentes condições de vida estão fortemente associadas ao estresse oxidativo (EO), aos processos inflamatórios e apresentam efeitos negativos no comprimento dos telômeros. Dentre esses, o tempo sentado, tem sido considerado um importante fator de risco para o surgimento das doenças crônicas não transmissíveis e mentais em crianças.

Objetivo: avaliar o efeito do tempo sentado no comprimento dos telômeros.

Métodos: uma amostra de 89 escolares de Porto Alegre foi selecionada para a avaliação do nível de atividade física, do tempo sentado, para a mensuração dos dados antropométricos e do comprimento dos telômeros mediante a coleta de sangue. Modelos lineares generalizados (*Tweedie model with Identity link function*) foram utilizados para analisar as relações entre o comprimento dos telômeros e as variáveis preditoras idade, IMC, sexo, nível de atividade física e tempo sentado.

Resultados: Foram incluídos no estudo 77 escolares com a média de idade de 11 anos, sendo a maioria do sexo feminino (55%). As medianas da variável de desfechos e das variáveis preditoras foram: comprimento dos telômeros: 0,97 (IQ 0,63 a 1,75); IMC (escore Z): 0,68 (IQ -0,11 a 1,72); tempo de atividade física 145,0 (IQ 50,0 a 311,2) min/semana e do tempo sentado 31,5 (IQ 21,0 a 44,7) horas/semana. Na análise univariável somente a idade (β -0,189 IC 95%-0,338 a -0,040; $p = 0,013$) e o tempo sentado (β -0,008 IC 95% -0,014 a -0,002; $p = 0,009$) estiveram associados com a variância no comprimento dos telômeros. Na análise multivariável somente o tempo sentado manteve associação inversa estatisticamente significativa com o comprimento dos telômeros.

Conclusão: o tempo sentado está inversamente relacionado com o comprimento dos telômeros. Demonstrando que o comprimento dos telômeros pode servir de marcador relacionado ao comportamento sedentário em crianças em idade escolar.

Palavras-chaves: comprimento dos telômeros. tempo sentado. obesidade. atividade física.

Abstract

Background: Different life conditions have a negative effect on telomere length (TL), which is modulated by oxidative stress (OS), inflammation and lifestyle variables. Sitting time (ST) increases the risk of many physical and mental conditions in childhood.

Objective: To assess the effects of sitting time in the length of telomeres.

Methodology: a random sample of 77 health schoolchildren from Porto Alegre, answered a questionnaire to address physical activity (PA), were submitted to anthropometric measurements and blood sampling for analysis of relative telomere length. Generalized linear models (Tweedie model with Identity link function) were used to analyze their relationships between the telomere length (TL) (main outcome) and predictor variables (age, BMI, sex, PA, sitting time).

Results: Girls predominated, the group's mean age was 11.3 ± 1.3 years, the median of BMI Z-score 0.68 (IR -0.11 to 1.72), time of PA 145.0 (IR 50.0 to 311.2) min/week, sitting time was 31.5 (IR 21.0 to 44.75) hours/week and the median of TL 0.97 (IR 0.63 to 1.75). The results of univariate analysis, variables gender, PA, BMI-Z score, had no statistically significant association with TL. Age (β -0.189; 95%CI -0.338 to -0.040; $p = 0,013$) and ST (β -0,008; 95%CI -0.014 to -0.002; $p = 0,009$) were inversely associated with TL. In multivariate analysis, only ST remained statistically significant.

Conclusion: Our results demonstrate a negative correlation between sitting time and telomere length in healthy scholar children. Showing that telomere length may serve as a marker related to sedentary behavior in school children.

Keywords: telomere length.sitting time.obesity.physical activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AF	Atividade Física
AF	Abdominal Fat
BAI	<i>Body Adiposity Index</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BMI%	<i>Body Mass Index Percentile</i>
BPD	<i>Bioimpedance</i>
CF	<i>Central Fat</i>
CG	<i>Control Group</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CT	Comprimento dos Telômeros
DC	Doenças Crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
EO	Estresse Oxidativo
EPC	<i>Endothelial Progenitors Cells</i>
F-FISH	<i>Flow fluorescence in-situ hybridization</i>
g	Gramas
gDNA	<i>genomic Deoxyribonucleic acid</i>
IR	<i>Interquartile Range</i>
Kb	Kilobases
MDCC	<i>Malmö Diet and Cancer Cohort</i>
mm	Milímetros
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases
CD	<i>non-communicable Chronic Diseases</i>
NHS	<i>Nurses' Health Study</i>
NS	<i>No Statistically significant association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Oxidative Stress</i>
PA	<i>Physical Activity</i>

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RS	Rio Grande do Sul
SD	<i>Standard Deviation</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
ST	<i>Sitting Time</i>
T/S ratio	Razão do comprimento do telômero (T) com o comprimento de um único gene (S)
TEL	Telômeros
TL	<i>Telomere Length</i>
TMG	<i>Tomography</i>
TNFα	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TRF	<i>Telomere Restriction Fragment Length</i>
TS	Tempo Sentado
VAT	<i>Visceral Adipose Tissue</i>
VPA	<i>Vigorous Physical Activity</i>
WC	<i>Waist Circumference</i>
WHeR	<i>Waist-Height Ratio</i>
WHiR	<i>Waist-Hip Ratio</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZS	<i>Z score</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	13
1.1 INTRODUÇÃO.....	14
1.2 JUSTIFICATIVA.....	16
1.3 OBJETIVOS.....	17
1.3.1 Objetivo geral.....	17
1.3.2 Objetivos específicos.....	17
1.4 REFERÊNCIAS.....	18
 CAPÍTULO II.....	 21
2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA I.....	22
2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA II.....	25
 CAPÍTULO III.....	 28
3.1 ARTIGO ORIGINAL.....	29
 CAPÍTULO IV.....	 32
 APÊNDICE A - estratégia de busca.....	 34
ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO I.....	35
ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO II.....	38
 ANEXO A - documentos de aprovação.....	 45
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/PUCRS).....	46

CAPÍTULO I

1.1 introdução

O risco de desenvolver doenças crônicas aumenta com o envelhecimento, mas o risco varia entre pessoas da mesma idade, portanto provavelmente a “idade biológica” é mais importante de a “idade cronológica” para o desenvolvimento destas doenças (1). Telômeros (TEL) são complexos funcionais no final de cromossomos eucarióticos, eles consistem em uma série de repetições em tandem de DNA (TTAGGG)_n (2). Os TEL impedem a união dos cromossomos garantindo, desta forma sua individualidade (3), em humanos eles têm entre 10 e 15 Kb e se encurtam em cada divisão celular devido ao problema da replicação final (4). Os TEL nos adultos perdem de 24 a 45 Bases por ano (5), este encurtamento é um processo natural, mas que pode ser acelerado por fatores ligados ao estresse oxidativo e à processos inflamatórios (6, 7). Quando os TEL atingem um tamanho crítico a célula entra em processo de senescência e apoptose (8), por isso eles são considerados um “relógio mitótico” (9). TEL curtos estão associados com doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, resistência à insulina e hipertensão (10-13). Por ser um processo que ocorre com o envelhecimento, por ser acelerado por fatores que aceleram o envelhecimento e por ser atenuado por fatores que melhoram a saúde, o comprimento dos telômeros têm sido postulado como um marcador da idade biológica (14).

A inatividade física atualmente é um dos principais fatores de risco para doenças crônicas (DC) no mundo, estima-se que foi responsável por 5 milhões de mortes no mundo no ano de 2007, o que a coloca ao lado do tabagismo em termos de carga de doença. Se todos fossem ativos fisicamente, a expectativa de vida aumentaria em 0,68 anos na população mundial (15). Os níveis de inatividade causam preocupação, principalmente entre as crianças e adolescentes, uma vez que em torno de 80% dos indivíduos desta faixa etária não alcançam os níveis recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de atividade física (AF) diária (16). O aumento dos níveis de AF está entre as metas da OMS para a promoção da saúde no mundo com consequente diminuição da prevalência de DC (17).

Algumas evidências têm apontado que o tempo sentado é um fator de risco independente do nível de AF para o surgimento de DC, como Tremblay (18) e colegas que, em revisão sistemática com metanálise, demonstraram que comportamentos sedentários, principalmente assistir televisão, por mais de 3 horas, no adulto, ou 2 horas

em crianças e adolescentes, é um fator de risco independente da AF para DC e aumento do peso corporal, com aumento do EO e do estado pró-inflamatório. Portanto o comportamento sedentário, pode estar associado com o encurtamento dos telômeros.

A AF aumenta o estresse oxidativo de maneira aguda, mas o efeito crônico é um aumento da atividade antioxidante, o que melhora o balanço de redução-oxidação (19, 20). A AF também melhora o balanço inflamatório (21), mesmo em sujeitos obesos (22). Em adultos já foram realizados alguns estudos em relação ao comprimento dos TEL e os níveis de AF, uns encontrando associação positiva (23-25), outros uma relação em “U” invertido (26, 27). Devido ao grande impacto da inatividade física em termos de saúde pública e de seus efeitos negativos sobre a saúde dos indivíduos e de sua grande prevalência em crianças e adolescentes é importante que se desenvolvam marcadores que verifiquem precocemente os seus efeitos sobre a saúde, papel que pode ser exercido pelos TEL.

A obesidade tem crescido em todo o mundo, independentemente de idade, etnia ou gênero (28). A obesidade aumenta o estresse oxidativo (29), e os processos inflamatórios (30), podendo, portanto estar relacionada à aumento na velocidade de desgaste dos TEL. Alguns estudos já mostraram uma relação inversa entre os níveis de obesidade e o comprimento dos TEL (31-33). O crescente aumento nos níveis de obesidade entre crianças e adolescentes e suas implicações à saúde tanto no presente quanto na idade adulta realçam a importância do desenvolvimento marcadores prognósticos da relação entre a obesidade e as DC, neste contexto os telômeros surgem como possíveis candidatos.

O objetivo do presente estudo é verificar se há associação entre o comprimento dos telômeros e os componentes do estilo de vida acima descritos, ou seja, atividade física, o tempo sentado e a obesidade.

1.2 justificativa

O mundo passou por um intenso processo de urbanização durante a segunda metade do século XX, a população antes de maioria rural, atualmente é urbana. Este processo de urbanização parece ter causado uma mudança no estilo de vida (altos índices de inatividade física, tempo sentado e obesidade), o que, por sua vez, aumenta o risco de doenças crônicas não transmissíveis. A ocorrência destas doenças tem aumentado em crianças nos últimos anos, como demonstram estudos relacionados à hipertensão e diabetes tipo II. Estes dados demonstram a importância do desenvolvimento de parâmetros e marcadores que permitam avaliar prematuramente os efeitos deletérios de um estilo de vida pouco saudável na saúde de crianças e adolescentes.

Neste contexto a avaliação precoce do tamanho dos telômeros, estruturas especializadas de DNA localizadas na parte final dos cromossomos, surgem como possíveis biomarcadores associados com o estilo de vida e saúde em humanos.

1.3 Objetivos

1.3.1 *Objetivo geral*

Analisar a associação entre o estilo de vida e o comprimento dos telômeros em humanos.

1.3.2 *Objetivos específicos*

Avaliar mediante uma metanálise a associação entre nível de atividade física e o comprimento dos telômero;

Avaliar mediante uma metanálise a associação entre obesidade e o comprimento dos telômeros;

1.4 Referências

1. Sun Q, Shi L, Prescott J, Chiuve SE, Hu FB, De Vivo I, et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women. *PLoS One*. 2012;7(5):e38374.
2. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001;106(6):661-73.
3. Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature*. 2000;408(6808):53-6.
4. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS Journal*. 2013;280(14):3180-93.
5. Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):509-19.
6. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, et al. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress--preliminary findings. *PLoS One*. 2011;6(3):e17837.
7. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med*. 2008;44(3):235-46.
8. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*. 2007;3(10):640-9.
9. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere Length as an Indicator of Biological Aging: The Gender Effect and Relation With Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity. *Hypertension*. 2001;37(2):381-5.
10. Yang Z, Huang X, Jiang H, Zhang Y, Liu H, Qin C, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a chinese population. *Hypertension*. 2009;53(4):639-45.
11. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):14-21.
12. Boehm BO, Moller P, Hogel J, Winkelmann BR, Renner W, Rosinger S, et al. Lymphocytes of type 2 diabetic women carry a high load of stable chromosomal aberrations: a novel risk factor for disease-related early death. *Diabetes*. 2008;57(11):2950-7.
13. Gardner JP, Li SX, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu XB, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111(17):2171-7.
14. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.

15. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
16. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet*. 2012;380(9838):247-57.
17. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2013 28/11/2013]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html.
18. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:98.
19. Samjoo IA, Safdar A, Hamadeh MJ, Raha S, Tarnopolsky MA. The effect of endurance exercise on both skeletal muscle and systemic oxidative stress in previously sedentary obese men. *Nutr Diabetes*. 2013;3:e88.
20. Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:756132.
21. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:51-60.
22. Campos RM, de Mello MT, Tock L, Silva PL, Masquio DC, de Piano A, et al. Aerobic plus resistance training improves bone metabolism and inflammation in adolescents who are obese. *J Strength Cond Res*. 2013;28(3):758-66.
23. Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE, et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol*. 2012;175(5):414-22.
24. Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, Nankervis SA, Denniff M, Harvey JT, et al. Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2013;8(7):e69377.
25. Kim JH, Ko JH, Lee DC, Lim I, Bang H. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*. 2012;19(10):1109-15.
26. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM. Relationship between Physical Activity Level, Telomere Length, and Telomerase Activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40(10):1764-71.

27. Savela S, Saijonmaa O, Strandberg TE, Koistinen P, Strandberg AY, Tilvis RS, et al. Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Exp Gerontol*. 2012;48(1):81-4.
28. Waxman A. WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull*. 2004;25(3):292-302.
29. Razavi A, Baghshani MR, Ardabili HM, Andalibi MS, Rahsepar AA, Moohebat M, et al. Obese subjects have significantly higher serum prooxidant/antioxidant balance values compared to normal-weight subjects. *Clin Lab*. 2013;59(3-4):257-61.
30. Deloach S, Keith SW, Gidding SS, Falkner B. Obesity Associated Inflammation in African American Adolescents and Adults. *Am J Med Sci*. 2013.
31. Kingma EM, de Jonge P, van der Harst P, Ormel J, Rosmalen JGM. The Association between Intelligence and Telomere Length: A Longitudinal Population Based Study. *Plos One*. 2012;7(11).
32. Huzen J, Wong LS, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Zwinderman AH, Codd V, et al. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med*. 2014;275(2):155-63
33. Cui Y, Gao YT, Cai Q, Qu S, Cai H, Li HL, et al. Associations of leukocyte telomere length with body anthropometric indices and weight change in chinese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):2582-8.

CAPÍTULO II

2.1 Revisão Sistemática I

Effects of Physical Activity in Telomere Length: Systematic Review and Meta-Analysis

Observação: artigo aceito para publicação no periódico “*Ageing Research Reviews*”

Eduardo Mundstock, Rita Mattiello.

Resumo

Introdução: o objetivo desta revisão sistemática é avaliar os efeitos do exercício no comprimento dos telômeros.

Métodos: nós pesquisamos as seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library)*, Scopus, LILACS, SPORTdiscus e *Web of Science* do início até agosto de 2014. Todos artigos que avaliaram os efeitos do exercício no comprimento dos telômeros foram incluídos na revisão. A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de termos: *telomere AND “motor activity” OR exercise OR “physical activity”*; a estratégia de busca completa está descrita no anexo A. Dois revisores, trabalhando de maneira independente, avaliaram todos os títulos e resumos para identificar estudos que alcançassem os critérios de inclusão. Sempre que possível, e se apropriado, nós conduzimos metanálise de efeitos randomizados dos desfechos dos estudos.

Resultados: Trinta e sete estudos originais foram incluídos nesta revisão sistemática, incluindo 41230 participantes. Vinte artigos não encontraram associação estatisticamente significativa, quinze descreveram associação positiva e dois uma correlação em “U” invertido.

Conclusão: Há uma tendência para associação positiva entre o exercício e o comprimento dos telômeros. Encontramos poucos estudos prospectivos, muito estudos não alcançaram significância estatística e há uma grande diversidade metodológica entre os estudos. Por isso, a possível relação entre o nível de exercício e o comprimento dos telômeros é uma questão que permanece em aberto.

Abstract

Introduction: The aim of this systematic review is assess the effects of exercise on telomeres length.

Methods: We searched the following databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library), Scopus, LILACS, SPORTdiscus and Web of Science from inception to August 2014. All articles that assessed the effects of exercise in telomere length were included in this review. The search strategy used the following combinations of terms: telomere AND “motor activity” OR exercise OR “physical activity”; the full search strategy is described in Annex A. Two reviewers, working independently, screened all titles and abstracts to identify studies that could meet inclusion criteria. Whenever possible, and if appropriate, we performed a random-effect meta-analysis of study outcomes.

Results: Thirty-seven original studies were included in this systematic review, including 41230 participants. Twenty articles did not find statistically significant association, whereas fifteen described a positive association. Two papers found an inverted "U" correlation.

Conclusion: There is a tendency towards demonstrating an effect of exercise on telomere length. Few prospective studies were found, many studies did not reach statistical significance and there was an important methodological diversity. For this reason, a possible significant association between physical activity and telomere length remains an open question.

2.2 Revisão Sistemática II

Effect of Obesity on Telomeres Length: Systematic Review and Meta-Analysis

Eduardo Mundstock; Rita Mattiello

Observação: manuscrito submetido ao jornal “*Obesity*”.

Resumo

Introdução: Diferentes condições de vida têm efeitos negativos no comprimento dos telômeros, modulado pelo estresse oxidativo, inflamação e variáveis do estilo de vida. A obesidade aumenta o risco de muitas condições físicas e mentais; têm sido sugerido que a obesidade pode estar independentemente associada com o encurtamento dos telômeros.

Objetivo: avaliar os efeitos da obesidade no comprimento dos telômeros.

Methodology: Nós pesquisamos as seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library)*, LILACS, SPORTdiscus e *Web of Science* desde o início até agosto de 2014. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes combinações de termos: *telomere AND “overweight” OR “obesity” OR “adiposity”*, sem restrição de linguagem.

Conclusão: Há uma tendência à correlação negativa entre a obesidade e o comprimento dos telômeros. Os estudos selecionados mostraram correlação de fraca à moderada para a busca principal, e há grande heterogeneidade entre eles. Por esta razão, a relação causal entre obesidade e o comprimento dos telômeros continua em aberto. São necessários mais estudos longitudinais para investigar este assunto.

Abstract

Background: Different life conditions have a negative effect on telomere length, modulated by oxidative stress, inflammation and lifestyle variables. Obesity increases the risk of many physical and mental conditions; it has been suggested that obesity is independently associated with telomere shortening

Objective: To assess the effects of obesity on telomeres length.

Methodology: We searched the following databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library), LILACS, SPORTdiscus and Web of Science from inception to August 2014. The search was performed using the following combinations of terms: telomere AND “overweight” OR “obesity” OR “adiposity”, without language restriction.

Results: 63 original studies were included in this systematic review, comprising 119439 subjects. Thirty-nine studies showed either weak or moderate correlation between obesity and telomere length; however, they showed an important heterogeneity.

Conclusion: There is a tendency towards demonstrating negative correlation between obesity and telomere length. The selected studies showed weak to moderate correlation for the main search, and there was an important heterogeneity among them. For this reason, the causal relationship of obesity and telomere length remains open. Additional controlled longitudinal studies are needed to investigate this issue.

CAPÍTULO III

3.1 Artigo Original

Sitting time is inversely associated with telomere length in healthy children

Eduardo Mundstock; Rita Mattiello

Observações:

- aprovado pelo CEP-PUCRS (10/04978);
- aprovado CONEP (16.083)

Resumo

Introdução: Diferentes condições de vida estão fortemente associadas ao estresse oxidativo (EO), aos processos inflamatórios e apresentam efeitos negativos no comprimento dos telômeros. Dentre essas, o tempo sentado, tem sido considerado um importante fator de risco para o surgimento das doenças crônicas não transmissíveis e mentais em crianças.

Objetivo: avaliar o efeito do tempo sentado no comprimento dos telômeros.

Métodos: uma amostra de 89 escolares de Porto Alegre foi selecionada para a avaliação do nível de atividade física, do tempo sentado, para a mensuração dos dados antropométricos e do comprimento dos telômeros mediante a coleta de sangue. Modelos lineares generalizados (*Tweedie model with Identity link function*) foram utilizados para analisar as relações entre o comprimento dos telômeros e as variáveis preditoras idade, IMC, sexo, nível de atividade física e tempo sentado.

Resultados: Foram incluídos no estudo 77 escolares com a média de idade de 11 anos, sendo a maioria do sexo feminino (55%). As medianas da variável de desfechos e das variáveis preditoras foram: comprimento dos telômeros: 0,97 (IQ 0,63 a 1,75); IMC (escore Z): 0,68 (IQ -0,11 a 1,72); tempo de atividade física 145,0 (IQ 50,0 a 311,2) min/semana e do tempo sentado 31,5 (IQ 21,0 a 44,7) horas/semana. Na análise univariável somente a idade (β -0,189 IC 95%-0,338 a -0,040; $p = 0,013$) e o tempo sentado (β -0,008 IC 95% -0,014 a -0,002; $p = 0,009$) estiveram associados com a variância no comprimento dos telômeros. Na análise multivariável somente o tempo sentado manteve associação inversa estatisticamente significativa com o comprimento dos telômeros.

Conclusão: o tempo sentado está inversamente relacionado com o comprimento dos telômeros. Demonstrando que o comprimento dos telômeros pode servir de marcador relacionado ao comportamento sedentário em crianças em idade escolar.

Abstract

Background: Different life conditions have a negative effect on telomere length (TL), which is modulated by oxidative stress (OS), inflammation and lifestyle variables. Sitting time (ST) increases the risk of many physical and mental conditions in childhood.

Objective: To assess the association of sitting time with the length of telomeres.

Methodology: a random sample of 77 health schoolchildren from Porto Alegre, answered a questionnaire to address physical activity (PA), were submitted to anthropometric measurements and blood sampling for analysis of relative telomere length. Generalized linear models (Tweedie model with Identity link function) were used to analyze their relationships between the telomere length (TL) (main outcome) and predictor variables (age, BMI, sex, PA, sitting time).

Results: Girls predominated, the group's mean age was 11.3 ± 1.3 years, the median of BMI Z-score 0.68 (IR -0.11 to 1.72), time of PA 145.0 (IR 50.0 to 311.2) min/week, sitting time was 31.5 (IR 21.0 to 44.75) hours/week and the median of TL 0.97 (IR 0.63 to 1.75). The results of univariate analysis, variables gender, PA, BMI-Z score, had no statistically significant association with TL. Age (β -0.189; 95%CI -0.338 to -0.040; $p = 0,013$) and ST (β -0,008; 95%CI -0.014 to -0.002; $p = 0,009$) were inversely associated with TL. In multivariate analysis, only ST remained statistically significant.

Conclusion: Our results demonstrate a negative correlation between sitting time and telomere length in healthy scholar children. Showing that telomere length may serve as a marker related to sedentary behavior in school children.

Capítulo IV

4.1 Conclusão

O objetivo desta dissertação foi verificar a relação entre o estilo de vida e o comprimento dos telômeros em humanos. Para isso foi subdividida em duas partes. Na primeira parte foi realizada uma abrangente revisão sistemática a respeito das associações (1) do nível de atividade física e o comprimento dos telômeros e (2) do nível de obesidade e o comprimento dos telômeros, ambas as revisões tinham critérios de elegibilidade das populações foram bastante amplos, isso ao mesmo tempo é uma força e uma limitação do estudo. Força porque com isso a generalização dos resultados é garantida, limitação porque isso pode ser o principal fator da grande diversidade metodológica encontrada e da heterogeneidade das metanálises. Como encontramos apenas um artigo relacionando o comprimento dos telômeros e o tempo sentado, não foi possível realizar a revisão sistemática entre estes assuntos. Em um segundo momento uma pesquisa foi realizada em escolares da cidade de Porto Alegre/RS abrangendo os componentes do estilo de vida supracitados.

Os resultados das revisões sistemáticas foram inconclusivos, em parte devido à grande diversidade metodológica encontrada entre os estudos e em parte porque as associações, quando aconteciam, eram de fracas à moderadas. Entretanto há uma tendência à associação do comprimento dos telômeros com os componentes do estilo de vida estudados; positiva com o nível de atividade física e negativa com e com a obesidade, principalmente com a obesidade central.

A nossa pesquisa de campo contou com a participação de 77 indivíduos. No nosso cenário, a única variável que esteve associada, negativamente, com o comprimento dos telômeros foi o tempo sentado.

Por fim podemos concluir que, ao menos parte da variabilidade dos telômeros em humanos está ligada ao estilo de vida. Não encontramos nenhum estudo que tenha verificado diretamente a modulação do estresse oxidativo ou dos processos pró inflamatórios via exercício ou redução da massa gorda com redução no desgaste dos telômeros, porém este é o mecanismo mais citado na literatura para uma possível relação causal. Estes resultados são importantes porque os telômeros podem atuar como um biomarcador precoce do dano à saúde causado por um estilo de vida pouco saudável.

APÊNDICE A - estratégia de busca

Estratégia de busca da Revisão I: Exercício e Comprimento dos Telômeros

PUBMED

#1 Search (Telomere[MeSH Terms]) OR Telomeres

#2 (((((((((((((((((((("Motor Activity"[MeSH Terms]) OR "Activities, Motor") OR "Activity, Motor") OR "Motor Activities") OR "Physical Activity") OR "Activities, Physical") OR "Activity, Physical") OR "Physical Activities") OR "Locomotor Activity") OR "Activities, Locomotor") OR "Activity, Locomotor") OR "Locomotor Activities") OR Exercise[MeSH Terms]) OR Exercises) OR "Exercise, Physical") OR "Exercises, Physical") OR "Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR "Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR "Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic Exercise"

#1 AND #2

EMBASE

#1. "motor activity" OR "activity, motor" OR "exercise" OR "physical exercise"

#2. 'telomere'/exp

#1 AND #2

LILACS

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((((((((((((((("Motor Activity" OR "Activities, Motor") OR "Activity, Motor") OR "Motor Activities") OR "Physical Activity") OR "Activities, Physical") OR "Activity, Physical") OR "Physical Activities") OR "Locomotor Activity") OR "Activities, Locomotor") OR "Activity, Locomotor") OR "Locomotor Activities") OR Exercise OR Exercises) OR "Exercise, Physical") OR "Exercises, Physical") OR "Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR "Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR "Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic Exercise"

#1 AND #2

Cochrane Central Register of Controlled Trials

#1Telomere OR Telomeres

#2 (((((((((((((((((((("Motor Activity" OR "Activities, Motor") OR "Activity, Motor") OR "Motor Activities") OR "Physical Activity") OR "Activities, Physical") OR "Activity, Physical") OR "Physical Activities") OR "Locomotor Activity") OR "Activities, Locomotor") OR "Activity, Locomotor") OR "Locomotor Activities") OR Exercise OR Exercises) OR "Exercise, Physical") OR "Exercises, Physical") OR "Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR "Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR "Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic Exercise"

#1 AND #2

SPORTdiscus

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((((((((((((((("Motor Activity" OR "Activities, Motor") OR "Activity, Motor") OR "Motor Activities") OR "Physical Activity") OR "Activities, Physical") OR "Activity, Physical") OR "Physical Activities") OR "Locomotor Activity") OR "Activities, Locomotor") OR "Activity, Locomotor") OR "Locomotor Activities") OR Exercise OR Exercises) OR "Exercise, Physical") OR "Exercises, Physical") OR "Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR "Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR "Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic Exercise"

#1 AND #2

Web of Science

#1 Telomere OR Telomeres

#2 (((((((((((((((((((("Motor Activity" OR "Activities, Motor") OR "Activity, Motor") OR "Motor Activities") OR "Physical Activity") OR "Activities, Physical") OR "Activity, Physical") OR "Physical Activities") OR "Locomotor Activity") OR "Activities, Locomotor") OR "Activity, Locomotor") OR "Locomotor Activities") OR Exercise OR Exercises) OR "Exercise, Physical") OR "Exercises, Physical") OR "Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR "Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR "Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic Exercise"

"Physical Exercise") OR "Physical Exercises") OR "Exercise, Isometric") OR
"Exercises, Isometric") OR "Isometric Exercises") OR "Isometric Exercise") OR
"Exercise, Aerobic") OR "Aerobic Exercises") OR "Exercises, Aerobic") OR "Aerobic
Exercise"
#1 AND #2

Estratégia de Busca da Revisão II: Obesidade e Comprimento dos Telômeros

PUBMED

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 Search (((((((("Overweight"[MeSH Terms]) OR "Obesity"[MeSH Terms]) OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

1# AND #2

EMBASE

#1 'telomere'/exp

#2 'obesity'//exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas' OR 'overweight'

1# AND #2

Cochrane Central Register of Controlled Trials

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((("Overweight" OR "Obesity" OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

1# AND #2

LILACS

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((("Overweight" OR "Obesity" OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

#1 AND #2

Web of Science

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((("Overweight" OR "Obesity" OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

1# AND #2

SCOPUS

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((((("Overweight" OR "Obesity" OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

1# AND #2

SPORTdiscus

#1 Search Telomere OR Telomeres

#2 (((((("Overweight" OR "Obesity" OR "Appetite Depressants") OR "Body Weight") OR "Diet, Reducing") OR "Skinfold Thickness") OR "Lipectomy") OR "Anti-Obesity Agents") OR "Bariatrics"

1# AND #2

APÊNDICE B- lista do MOOSE

Revisão Sistemática I

	Reported on page	Comments
Reporting of background should include		
Problem definition	26	
Hypothesis statement	26	
Description of study outcomes	26	
Type of exposure or intervention used	26	
Type of study designs used	27	
Study population	27	
Reporting of search strategy should include		
Qualifications of searchers (eg librarians and investigators)		Not reported
Search strategy, including time period used in the synthesis and key words	27	
Effort to include all available studies, including contact with authors	27	
Databases and registries searched	27	
Search software used, name and version, including special features used (eg explosion)	28	
Use of hand searching (eg reference lists of obtained articles)	27	
List of citations located and those excluded, including justification	30	
Method of addressing articles published in languages other than English		No studies were found in other languages
Method of handling abstracts and unpublished studies	27	
Description of any contact with authors	27	
Reporting of methods should include		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	28;29	
Rationale for the selection and coding of data (eg sound clinical principles or convenience)	28;29	

Documentation of how data were classified and coded (eg multiple raters, blinding and interrater reliability)	27	
Assessment of confounding (eg comparability of cases and controls in studies where appropriate)	28;29	
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors, stratification or regression on possible predictors of study results	27	
Assessment of heterogeneity	28	
Description of statistical methods (eg complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	28	
Provision of appropriate tables and graphics	38-52	
Reporting of results should include		
Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate	46;48	
Table giving descriptive information for each study included	38;39	
Results of sensitivity testing (eg subgroup analysis)	31	
Indication of statistical uncertainty of findings	31	
Quantitative assessment of bias (eg publication bias)	31	
Justification for exclusion (eg exclusion of non-English language citations)	30	
Assessment of quality of included studies	32;34	
Consideration of alternative explanations for observed results	34;35	
Generalization of the conclusions (eg appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	36	
Guidelines for future research	36	
Disclosure of funding source	37	

Lista do MOOSE: Revisão Sistemática II

	Reported on page	Comments
Reporting of background should include		
Problem definition	61	
Hypothesis statement	61	
Description of study outcomes	61	
Type of exposure or intervention used	61	
Type of study designs used	62	
Study population	62	
Reporting of search strategy should include		
Qualifications of searchers (eg librarians and investigators)		Not reported
Search strategy, including time period used in the synthesis and key words	62	
Effort to include all available studies, including contact with authors	62	
Databases and registries searched	62	
Search software used, name and version, including special features used (eg explosion)	63	
Use of hand searching (eg reference lists of obtained articles)	62	
List of citations located and those excluded, including justification	65	
Method of addressing articles published in languages other than English		No studies were found in other languages
Method of handling abstracts and unpublished studies	63	
Description of any contact with authors	62	
Reporting of methods should include		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	62	
Rationale for the selection and coding of data (eg sound clinical principles or convenience)	62;63	

Documentation of how data were classified and coded (eg multiple raters, blinding and interrater reliability)	62	
Assessment of confounding (eg comparability of cases and controls in studies where appropriate)	63;64	
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors, stratification or regression on possible predictors of study results	64	
Assessment of heterogeneity	63	
Description of statistical methods (eg complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	63	
Provision of appropriate tables and graphics	72-96	
Reporting of results should include		
Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate	85;90;91	
Table giving descriptive information for each study included	72-75	
Results of sensitivity testing (eg subgroup analysis)	65-67	
Indication of statistical uncertainty of findings	65-67	
Reporting of discussion should include		
Quantitative assessment of bias (eg publication bias)	68	
Justification for exclusion (eg exclusion of non-English language citations)	65	
Assessment of quality of included studies	67;69	
Reporting of conclusions should include		
Consideration of alternative explanations for observed results	68;69	
Generalization of the conclusions (eg appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	70	
Guidelines for future research	70	
Disclosure of funding source	71	

ANEXO A - documentos de aprovação

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/PUCRS)

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE ASMA EM UMA AMOSTRA DE CRIANÇAS BRASILEIRAS E CARACTERIZAÇÃO DE FENÓTIPOS CLÍNICOS, MARCADORES BIOLÓGICOS E FUNCIONAIS

Pesquisador: Renato Tetelbom Stein

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19835913.8.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Inclusão de pesquisadores no projeto

Justificativa: Solicitamos que os pesquisadores listados no documento enviado sejam incluídos no

Data do Envio: 13/01/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 510.577

Data da Relatoria: 14/01/2014

Apresentação da Notificação:

Ver conclusões.

Objetivo da Notificação:

Ver conclusões.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver conclusões.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Ver conclusões.

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 510.577

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver conclusões.

Recomendações:

Ver conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovada a inclusão dos seguintes pesquisadores no protocolo:

Marcus Herbert Jones

Paulo Márcio Condensa Pitrez

Leonardo Araújo Pinto

Edgar Enrique Sarria Icaza

João Mario Mazzola

Eduardo Mundstock

Patrícia Dias de Araújo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 14 de Janeiro de 2014

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br