



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Cristina da Silva Carvalho
Influência do Género no Envelhecimento

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Cristina da Silva Carvalho
Influência do Género no Envelhecimento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Envelhecimento

Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Pedro Manuel von Hafe da Cunha Pérez

Segundo as normas da revista:
Arquivos de Medicina

Abril, 2010

FMUP

Nome: Ana Cristina da Silva Carvalho

Endereço electrónico: m04048@med.up.pt

Título da Monografia: Influência do Género no Envelhecimento

Nome completo do Orientador: Professor Doutor Pedro Manuel von Hafe da Cunha Pérez

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção: Envelhecimento

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Ana Cristina da Silva Carvalho

Eu, Ana Cristina da Silva Carvalho, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801048, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Ana Cristina da Silva Carvalho

Agradecimentos

Agradeço ao **Professor Doutor Pedro Manuel von Hafe da Cunha Pérez**, meu Orientador, pelo seu empenho, disponibilidade e espírito crítico ao longo de todo o processo de elaboração do presente trabalho.

Aos meus **Pais** pelo apoio e incentivo incondicional ao longo de todo o percurso da minha vida.

E, por último, mas não menos importante, **a todos os meus Amigos** que estiveram sempre presentes e que me permitiram ultrapassar todos os obstáculos, agradeço o apoio que sempre me deram.

INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO ENVELHECIMENTO

GENDER INFLUENCE IN LONGEVITY

Ana Carvalho*, Pedro von Hafe†

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de São João. Porto

*Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

†Assistente hospitalar graduado do Hospital de São João, Porto; Professor auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Ana Cristina da Silva Carvalho
Rua Monte do Capelão, n.º3 – Costa
4700-190 Lomar – Braga
Contacto telefónico: 253683811/965169450
Correio electrónico: m04048@med.up.pt

Prof. Doutor Pedro Manuel von Hafe da Cunha Pérez
Departamento de Medicina Interna
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Correio electrónico: mop15514@mail.telepac.pt

Contagem de Palavras:

Resumo – 140 palavras
Abstract – 110 palavras
Texto Principal – 5000 palavras

INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO ENVELHECIMENTO

Resumo: O envelhecimento é um processo ubiqüitário entre as espécies. Neste processo é um facto que indivíduos do género feminino têm maior esperança média de vida do que aqueles do género masculino. Apesar de hábitos e comportamentos de risco condicionarem mortalidade precoce entre o sexo masculino, as explicações para o hiato de longevidade entre géneros parecem ser biológicas. Enquanto a selecção da expressão favorável de um dos cromossomas X ao longo da vida, encurtamento telomérico reduzido e protecção do dano oxidativo, estarão na base da maior longevidade dos indivíduos do género feminino, polimorfismos nas vias inflamatórias e lipídicas, poderão beneficiar o sexo masculino. Neste processo, especial destaque é atribuído às hormonas ováricas na biologia do envelhecimento feminino.

O propósito deste trabalho é a revisão bibliográfica e discussão de possíveis explicações baseadas no género para as diferenças de longevidade entre homens e mulheres.

Palavras-chave: ENVELHECIMENTO; LONGEVIDADE; GÉNERO; SEXO; GENÉTICA.

GENDER INFLUENCE IN LONGEVITY

Abstract: Ageing is an ubiquitous process among species. It is a fact that in this process, females live longer than males. Although habits and risk behaviors could influence early mortality among males, the explanation for the longevity gender gap seems to be biological. While X chromosome skewed distribution throughout life, reduced telomere shortening and protection from oxidative damage could explain the greatest female longevity, polymorphisms on inflammatory and lipid pathways may benefit males. In this process, special attention is given to ovarian hormones in the biology of women ageing.

The purpose of this paper is to review and discuss some possible explanations for the gender-based differences in longevity between men and women.

Key words: AGEING; AGING; LONGEVITY; GENDER; SEX; GENETICS

ÍNDICE

Lista de Siglas.....	5
Lista de Figuras	6
INTRODUÇÃO.....	7
MÉTODOS	9
INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO ENVELHECIMENTO	10
Heranças Assimétricas.....	10
Telómeros.....	11
Papel dos Telómeros e Efeitos Hormonais na Doença Cardiovascular	14
Metabolismo Energético	15
Dano Oxidativo	18
Citocinas	20
CONCLUSÃO.....	23
BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS.....	24
ANEXOS.....	29
Anexo I - Figura.....	29

Lista de Siglas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

EMV – Esperança Média de Vida

EUROSTAT – *European Statistics*/ Estatísticas Europeias

DM 2 – *Diabetes Mellitus* tipo 2

GH – *Growth Hormone*/Hormona do Crescimento

GHRH – *Growth Hormone Releasing Hormone*/ Hormona Libertadora da Hormona do Crescimento

Gxpl – Peroxídase-1 da Glutaciona

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogénio

IGF-1 – Factor semelhante à Insulina - 1

IGF-1R – Receptor do factor semelhante à Insulina - 1

IL-10 – Interleucina-10

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de Massa Corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

INF-γ – Interferão-gama

IR – Insulino-Resistência

MnSOD – Dismutase do Superóxido de Manganês

PAM – Pressão Arterial Média

PP – Pressão de Pulso

PPAR – Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma

(PPAR)γ-2 – Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma 2-gama

PWV – *Pulse wave velocity*/Velocidade da Onda de Pulso

ROS – *Reactive oxygen species*/Espécies Reactivas de Oxigénio

SOD – *Superoxide dismutase*/Dismutase do Superóxido

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

Lista de Figuras

Figura 1. - Pirâmide Etária de Portugal-2007

INTRODUÇÃO

No senso comum o termo envelhecimento parece não necessitar de uma definição e é frequentemente associado a um estado: “terceira” ou “quarta idade” (1). Na realidade o envelhecimento não é um estado mas um processo, um processo de conversão de adultos saudáveis em adultos frágeis, com reservas fisiológicas sistémicas diminuídas e, conseqüentemente, um aumento da vulnerabilidade para a maioria das doenças e até para a morte (2). Estará entre um dos mais complexos fenómenos biológicos (3, 4).

Várias são as teorias explicativas do envelhecimento: dano oxidativo (2, 5), encurtamento telomérico (4), desregulação progressiva e concomitante do sistema imune e inflamatório (5, 6), progressiva remodelação tecidual relacionada com a idade (7) e conseqüentes danos somáticos que condicionam declínio funcional (7), alterações endócrino-metabólicas, antropométricas e estruturais (3, 8).

O envelhecimento demográfico é hoje uma característica dos países desenvolvidos e tende a estender-se a todas as sociedades (9). Também em Portugal se tem assistido a uma tendência para o envelhecimento da população: enquanto o número de jovens tem vindo a diminuir, a população idosa tem ritmos de crescimento acentuados, factos que se traduzem numa Pirâmide Etária de base estreita e topo de dimensões relevantes (figura 1 – ANEXO I). Dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) e Estatísticas Europeias (EUROSTAT) prevêm mesmo que a percentagem de população idosa (com idade igual ou superior a 65 anos) ultrapasse a dos jovens com menos de 15 anos entre 2010 e 2015 (3). No triénio 2006-2008 a esperança média de vida (EMV) para a população portuguesa era de 78,70 anos: 75,49 anos para os homens e 81,74 para as mulheres (8), o que reflecte uma maior longevidade para os indivíduos do género feminino. Esta vantagem das mulheres não será uma tendência exclusivamente portuguesa pois dados relativos à população europeia apontavam em 1999, que a EMV seria de 73,7 anos para os homens e 83,8 para as mulheres (7). Também dados mundiais reforçam esta tendência (10),

sendo a EMV ao nascimento cerca de sete anos maior para as mulheres (11) e, no que toca à população centenária mundial, as mulheres parecem ultrapassar os homens numa razão de cerca de 5 para 1 (12).

Sendo os fundamentos do envelhecimento comuns a ambos os géneros, o estudo deste diferencial de longevidade será demasiado importante para ser ignorado(4). Apesar de, num estudo baseado em entrevistas populacionais, a maioria das pessoas apontar razões socioculturais para estes dados epidemiológicos (13), as razões primárias para o hiato da longevidade entre géneros parecem ser biológicas (4).

Factores ligados aos cromossomas, hormonas, telómeros, defesa anti-oxidante, vias de sinalização da insulina/factor semelhante à insulina-1(IGF-1), metabolismo lipídico e vias da inflamação têm sido propostos para explicar as diferenças de longevidade entre homens e mulheres. Contudo, esta visão global dos fenómenos do envelhecimento pode ser complicada quando se compreende que algumas destas vias possam estar interligadas.

Assim, o presente trabalho tem por objectivo a revisão e discussão de possíveis explicações baseadas no género para o diferencial de longevidade entre homens e mulheres.

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa online nas bases de dados PubMed e SCOPUS utilizando os termos MeSH e Booleanos "aging" OR "ageing" OR "longevity" AND "gender" OR "female" OR "male" OR "sex" OR "genetic" OR "genetics". Foram analisados títulos e/ou *abstracts* de artigos limitados ao período de Janeiro de 1990 a Outubro de 2009 e às línguas Inglesa, Espanhola, Francesa e Portuguesa. Para a escolha das referências para este trabalho foi dada prioridade aos estudos mais relevantes, recentes e provenientes de fontes com grande índice de impacto. Posteriormente, foram também incluídos alguns artigos referenciados nos artigos da primeira pesquisa e de relevo sobre o tema.

Foi ainda consultado um manual de Gerontologia, bem como dois *websites* referentes a dados estatísticos nacionais e internacionais.

INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO ENVELHECIMENTO

Sabe-se que o papel social do género assume elevada importância na longevidade, de particular relevo os denominados “comportamentos de risco” (como os relacionados com acidentes de trabalho e viação, hábitos tabágicos e etílicos) mais incidentes nos homens, bem como o diferente acesso aos recursos sociais e financeiros, estando descrito que as mulheres terão menor inibição em procurar ajuda médica (4, 13). Contudo, o hiato de longevidade não parece depender apenas do papel social do género e em particular no que toca à maior longevidade dos indivíduos do sexo feminino os factores biológicos terão papel primordial.

Heranças Assimétricas

Vários mecanismos genéticos têm sido propostos para explicar as diferenças encontradas na longevidade entre género feminino e masculino. Um dos exemplos relaciona-se com a **herança assimétrica do cromossoma X**. Herdando os indivíduos do género masculino um cromossoma X e um cromossoma Y, e os do género feminino dois cromossomas X, pode pôr-se em causa o papel deste facto na longevidade. Sabe-se que nos indivíduos do género feminino, um dos cromossomas X é precocemente inactivado durante a embriogénese (14), as recém-nascidas terão portanto duas populações de células somáticas, numa razão aproximada de 50:50, exibindo um mosaicismo no que respeita à inactivação do X (14). Dois fenómenos têm sido associados a uma distribuição não equilibrada da inactivação do X pelas células somáticas dos indivíduos do género feminino: doenças genéticas ligadas ao X e o envelhecimento (4). Assim, no género feminino, qualquer fenótipo mutante recessivo associado ao cromossoma X será silenciado dada a existência de uma segunda cópia (sem mutação) do gene. Pelo contrário, no género masculino, o fenótipo recessivo será expresso (4, 15). Já durante a vida extra-uterina e com o aumento da idade ocorrerá uma selecção das células que expressam um gene (de um cromossoma X) que oferece vantagens na sobrevivência e consequentemente uma melhor capacidade de ultrapassar

as vicissitudes do processo de envelhecimento (4), fenómeno este conhecido como predominância de um dos cromossomas X associada ao aumento da idade (16). Esta vantagem de selecção será maior nos tecidos com maior actividade proliferativa como as células sanguíneas, epidérmicas e do epitélio intestinal (4, 16). Como os homens possuem apenas um cromossoma X, terão apenas um tipo de células somáticas com base na identidade do X, não havendo assim possibilidade de selecção das células somáticas com o aumento da idade (4). Pelo contrário as mulheres possuem duas populações de células somáticas com base na identidade do cromossoma X, um atributo que deve conferir alguma vantagem de sobrevivência durante a selecção de células somáticas. Supõe-se assim que, um factor-chave na sobrevivência das mulheres possa ser a *sobrevivência de um ajustador* entre as populações celulares dos dois cromossomas X (16).

Estudos recentes sugerem ainda um padrão de hereditariedade ligada ao X para o comprimento dos telómeros, o que acrescenta alguma importância ao papel da herança assimétrica do X no encurtamento dos telómeros e envelhecimento entre os géneros (17).

Também a herança **assimétrica do genoma mitocondrial** poderá contribuir para as diferenças específicas de género na longevidade. Dado que o genoma mitocondrial é de herança exclusivamente materna, a selecção natural não poderá actuar no sentido de otimizar as funções mitocondriais no património genético dos indivíduos de sexo masculino (15).

Telómeros

Os telómeros, sequências não codificantes localizadas nas porções terminais dos cromossomas dos mamíferos, estão sujeitos a atrito e encurtamento em cada divisão de células somáticas em cultura. Assim, o seu comprimento é reconhecido como um indicador da história e potencial replicativo dessas células, motivo pelo qual são apelidados de *relógio mitótico* (1, 4, 18). Terão como funções a localização dos cromossomas no núcleo, a protecção dos cromossomas da fusão ilegítima e o silenciamento selectivo dos genes subteloméricos (19).

Embora o encurtamento telomérico não explique o envelhecimento de populações celulares não proliferativas como as células nervosas (2), nos tecidos sujeitos a alta taxa de renovação celular o efeito do atrito sobre o comprimento dos telómeros deverá ser um dos determinantes principais do envelhecimento humano. A transcriptase reversa telomerase terá o papel de adicionar sequências repetitivas para compensar a perda do ADN resultante de replicações incompletas (20, 21). Na ausência de telomerase, quando o encurtamento dos telómeros atinge um limite crítico, as células ficam susceptíveis a aberrações cromossómicas como fusão dos terminais e aneuploidia, ocorrem paragem do ciclo celular, senescência replicativa e apoptose (18). Contudo, a presença da telomerase nos tecidos nem sempre previne o encurtamento dos telómeros, o que sugere que a sua presença possa ser constitutiva em alguns tecidos (22).

Com base na hipótese de que haverá diferenças de género no padrão de hereditariedade no que concerne à capacidade de manter o comprimento telomérico, Nawrot e colaboradores (17) sugeriam, em 2004, um padrão de hereditariedade ligado ao X para o comprimento telomérico. Já Nordfjäl e colaboradores (10), estudaram *in vitro* células sanguíneas mononucleares de famílias não aparentadas e, contrariamente ao que estudos prévios apontavam, encontraram uma associação significativa entre os pais e a descendência, sugerindo uma herança paterna como contribuindo para o comprimento dos telómeros. Colocam a hipótese de este facto poder ser explicado pelo *imprinting* genómico, que ocorre quando alelos maternos e paternos estão presentes, sendo um alelo paterno expresso e o materno silenciado, dando à descendência uma origem paterna de expressão genética. Os genes alvo deste *imprinting* ainda não foram identificados. Tendo a longevidade uma suposta componente hereditária, este facto poderá, ainda que indirectamente, apoiar a hipótese de uma hereditariedade ligada ao género no que toca ao comprimento dos telómeros (10).

Tal como já verificado em roedores (18), o comprimento dos telómeros não difere entre os recém-nascidos humanos do género feminino ou masculino (23), enquanto que na idade adulta, o

comprimento dos telómeros além de variar inversamente com a idade, é maior nas mulheres do que nos homens (17, 18, 24, 25), o que pode sugerir um novo mecanismo para explicar as diferenças relacionadas com o género na longevidade.

Os encurtamentos verificados em ambos os géneros não parecem dever-se apenas a um problema de replicação das terminações cromossómicas mas deverão também ser efeito do dano oxidativo no ADN, há muito sugerido como factor causal de envelhecimento (26). Num estudo em rim de roedores (27), verificou-se que a p53 e p21, proteínas associadas à paragem do ciclo celular e ao encurtamento telomérico, aumentaram significativamente ao longo do tempo nos machos, o que não se verificou nas fêmeas. Os autores relembram que telómeros extremamente curtos podem contribuir para a sinalização e supra-regulação da p53, podendo esta induzir a paragem do ciclo celular via inibidor da cinase dependente da ciclina (p21) (28). No mesmo estudo também analisaram a expressão diferencial dos principais genes antioxidantes mitocondriais: a expressão da dismutase do superóxido de manganês (MnSOD) era mais elevada no córtex renal das fêmeas que nos machos; também as peroxidase-1 da glutathione (Gxpl) e reductase da glutathione estavam aumentadas no córtex das fêmeas idosas em comparação com os machos da mesma idade. Estes dados levam a supor que a redução da protecção do dano oxidativo possa estar na base e ser responsável pelo acelerado encurtamento dos telómeros, o que leva à supra-regulação de proteínas de senescência (p21 e p53) resultando em morte precoce nos roedores machos (28).

Também em estudos prévios (29, 30) se verificou que as hormonas ováricas parecem ser protectoras do desenvolvimento de dano renal *in vivo* e sabe-se que actuam indirectamente como potentes antioxidantes via supra-regulação de genes como Gxpl e MnSOD. Será importante denotar que as hormonas sexuais podem também influenciar a actividade da p21 e p53 de modo independente do *stress* oxidativo: os estrogénios parecem aumentar a expressão da p53 e pelo contrário os androgénios foram associados a uma inibição (27). Deste modo, é possível que um efeito antioxidante indirecto das hormonas sexuais femininas contribua para a preservação do

comprimento dos telómeros na fêmea, o que aumentará a longevidade (28). Ao mesmo tempo parecem também estimular a transcrição do gene que codifica a telomerase, desacelerando assim o encurtamento telomérico (31, 32). Assim, será legítimo pensar que a capacidade dos estrogénios em supra-regular a telomerase e, ao mesmo tempo reduzir o *stress* oxidativo pode ser responsável pelos longos telómeros observados nas mulheres comparativamente aos homens. Embora este efeito se possa atenuar ou mesmo desaparecer nas mulheres no período pós-menopausa, tem sido sugerido que a influência dos estrogénios durante a pré-menopausa poderá ser suficiente para influenciar o comprimento dos telómeros ao longo de toda a vida da mulher (4).

Papel dos Telómeros e Efeitos Hormonais na Doença Cardiovascular

Dado que o processo de envelhecimento é multifactorial e altamente variável, o uso do comprimento dos telómeros proporciona uma nova dimensão também para o estudo das doenças cardiovasculares, frequentemente implicadas no processo de envelhecimento (24). Benetos e colaboradores (24), adoptando o comprimento dos telómeros como um indicador do envelhecimento, estudaram a influência do género em dois marcadores do envelhecimento do sistema arterial traduzido na rigidez da parede arterial: pressão de pulso (PP) e velocidade da onda de pulso (PWV). Numa coorte de franceses, verificaram que o comprimento dos telómeros ajustado para a idade era maior nas mulheres do que nos homens, e que estes apresentavam PP e PWV significativamente mais altas que os indivíduos do género feminino (24). Ainda que a biologia do envelhecimento arterial esteja sujeita a vários factores genéticos e ambientais, estes achados sugerem que esse processo do envelhecimento arterial e consequentemente a biologia do envelhecimento cardiovascular será modificada pelo género (24). Também num estudo prévio (17) se afirmava, após ajuste para a idade e pressão arterial média (PAM), que a PP era um factor de risco cardiovascular para os indivíduos de sexo masculino, mas não para as mulheres. Apesar de não ter sido proposta uma explicação para correlacionar o comprimento dos telómeros com o

envelhecimento arterial, estes dados parecem apoiar o aumento da longevidade das mulheres (24).

Também no que toca ao envelhecimento do sistema arterial, os esteróides ováricos secretados durante o período reprodutivo feminino têm sido propostos como protectores cardiovasculares, pois fenómenos cardiovasculares associados à idade, como a aterosclerose, têm o pico de incidência no período pós-menopausa das mulheres (33).

Metabolismo Energético

Relativamente ao metabolismo energético, Barbieri e colaboradores (9) constatavam recentemente que os indivíduos que sobrevivem até mais tarde parecem ter características antropométricas peculiares, como baixo Índice de Massa Corporal (IMC) e parâmetros metabólicos favoráveis: HDL elevado, melhores perfis de insulina e glicose em jejum e acção da insulina preservada em comparação com indivíduos mais novos, propondo que estes indivíduos seriam menos propensos aos danos metabólico e antropométrico associados ao envelhecimento (9).

O Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma (PPAR) é um factor de transcrição da família de receptores nucleares, estruturalmente incluído na sub-família de receptores activados por ligandos, como o receptor das hormonas tiroideias, o receptor do ácido retinóico e o receptor da vitamina D3 (9). Embora sejam conhecidos três sub-tipos de PPARs: α , δ e γ , associados à regulação da transcrição de genes envolvidos no metabolismo de lipídeos e glicose (34), o γ 2 é maioritariamente expresso no tecido adiposo onde modula a expressão de genes-alvo envolvidos na diferenciação de adipócitos, sensibilidade à insulina e processos inflamatórios (9), sendo também o alvo das tiazolidinedionas, fármacos sensibilizadores da insulina utilizados na Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM 2) resistente à insulina (35). O gene do **(PPAR) γ -2** está localizado em 3p25, contém 9 exões (36) e até à data pelo menos duas mutações de ocorrência ao acaso foram associadas a diminuição da função do (PPAR) γ -2. Destas, uma ocorre no exão B e leva à

substituição da alanina pela prolina no codão 12 (Pro12Ala), tendo o alelo Ala reduzida capacidade para activar a transcrição dos alvos do (PPAR) γ -2 (40). Barbieri e colaboradores (9) verificaram que aquele polimorfismo era mais frequente entre homens de idade avançada que entre os controlo jovens ou indivíduos do género feminino. Verificaram ainda que os indivíduos com aquele polimorfismo apresentavam IMC significativamente mais baixo, bem como menor insulino-resistência (IR) (9). Sendo o IMC um factor de risco conhecido para muitas das alterações relacionadas com a idade como Hipertensão Arterial, doença das coronárias, dislipidemia e DM 2, coloca-se a hipótese de que estes homens, geneticamente predispostos a um menor IMC, estejam em vantagem para atingir os extremos da longevidade.

Não se sabe a razão desta associação só se verificar nos homens, a verdade é que outras diferenças de género a favorecer os homens em associação com o (PPAR) γ -2 foram descritas não só para o IMC e IR (37), como para a dislipidemia (38). Limitante será o facto de a maioria dos estudos envolvendo o PPAR γ envolverem apenas indivíduos do sexo masculino.

Ainda em relação aos parâmetros antropométricos é de relevo o gene que codifica o IGF-1, um importante determinante genético do tamanho corporal (39). Apesar de vários estudos em animais verificarem que é possível alterar a longevidade através da modulação da via de sinalização da insulina/IGF-1, o seu papel na longevidade humana tem sido controverso (39). A identificação, entre centenários, de mutações singulares no gene do receptor do IGF-1 (IGF-1R) que resultam em diminuição da afinidade do IGF-1 pelo seu receptor (entre duas a dez vezes), com conseqüente diminuição da activação desta via de sinalização, sugere um papel similar desta via na modulação da esperança de vida dos humanos (39). Num estudo de casos-controlos em judeus Ashkenazi (39), verificou-se que as centenárias com mutações do IGF-1R apresentavam elevados níveis séricos de IGF-1 e baixa estatura, os mesmos traços fenotípicos que se haviam verificado em estudos prévios em roedores (40). O tamanho das centenárias não era significativamente menor que o dos controlos (cerca de 2,5cm menores), sugerindo que o impacto desta mutação na estatura seria mínimo, provavelmente devido a uma compensação via

aumento do IGF-1 circulante (39). Já na descendência dessas mulheres verificaram-se resultados significativos não só para o aumento sérico do IGF-1 como para a baixa estatura (39). Estes dados podem ser uma evidência de que o IGF-1R poderá ser um determinante genético da longevidade humana e que os “genes da longevidade relacionados com o IGF-1” existem nas populações humanas, favorecendo os indivíduos do género feminino (39, 40).

Além do envolvimento do IGF-1 na regulação dos parâmetros antropométricos, o seu decréscimo com o aumento da idade tem sido apontado como uma das causas de decréscimo da função do sistema imune. Não só a secreção de IGF-1 decresce com a idade como também a de hormona do crescimento (GH) (41). Por outro lado, a hormona libertadora de hormona do crescimento (GHRH), um neuropeptídeo cuja função não está totalmente esclarecida, foi também associada ao sistema imune. Vários factores parecem influenciar a expressão deste neuropeptídeo no sistema imune: processos neoplásicos parecem levar a um aumento da transcrição do gene da GHRH, pelo contrário o envelhecimento está associado a uma diminuição da expressão de GHRH. Num estudo levado a cabo em indivíduos do sexo masculino (jovens e idosos) e do sexo feminino (jovens, idosas e mulheres sob Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)), verificou-se menor expressão de mRNA da GHRH em mulheres pós-menopausa em comparação com mulheres pré-menopausa; por outro lado, não se identificaram alterações entre os homens. A deficiência de hormonas ováricas no período pós-menopausa da mulher é sugerida como causa da menor expressão daquele mRNA. De facto, no mesmo estudo, células mononucleadas de sangue periférico de mulheres pós-menopausa sob THS secretaram mais GHRH do que células de mulheres sem THS. Deste modo, os autores sugerem que o decréscimo de GHRH associado ao envelhecimento poderá resultar em decréscimo nos níveis de GH e IGF-1, o que prejudica a proliferação e activação de células T, condicionando deficiência imune, também ela característica do envelhecimento (41).

Dano Oxidativo

Uma das teorias actualmente mais aceites para explicar o envelhecimento é a Teoria dos Radicais livres, proposta em 1956 por Harman, segundo a qual as espécies reactivas de oxigénio (ROS) serão responsáveis pelo dano e disfunção orgânica associados ao aumento da idade. Sendo, por um lado as mitocôndrias uma importante fonte de ROS e, por outro, os componentes mitocondriais uns dos alvos mais frequentes da sua actuação, o estudo das enzimas mitocondriais revela-se de particular interesse na compreensão do processo de envelhecimento (42). É um facto que mais de 90% do oxigénio consumido pelas células aeróbias é consumido na mitocôndria e cerca de 1-2% deste oxigénio não origina água como seria de supor num processo de respiração normal, mas o anião superóxido (O_2^-) (43). Este é posteriormente convertido na mitocôndria, espontaneamente ou pela acção da MnSOD, em peróxido de hidrogénio (H_2O_2). O H_2O_2 pode decompor-se espontaneamente em água e oxigénio, ou, pela acção da glutathione, um antioxidante intracelular, em produtos não tóxicos para a célula. A produção contínua de ROS pela mitocôndria estará associada a um dano oxidativo crónico de ADN e ADN mitocondrial, proteínas e lípideos e, conseqüentemente, ao envelhecimento celular (43).

Verificou-se em laboratório que as mitocôndrias hepáticas de roedores fêmeas produziam cerca de metade da quantidade de H_2O_2 que as mitocôndrias de machos (44). No mesmo estudo, constatou-se ainda, após ovariectomia das fêmeas, um aumento de cerca de 60% na produção de H_2O_2 , aumento este revertido pela posterior suplementação com estrogénio exógeno. Também no que concerne às defesas antioxidantes celulares, verificou-se que a concentração de glutathione nos machos era cerca de metade da concentração verificada nas fêmeas (44). Estando a regulação das enzimas antioxidantes associada ao envelhecimento celular, estas diferenças de género encontradas nas enzimas antioxidantes poderão explicar as diferenças na esperança de vida entre fêmeas e machos (33).

Um outro gene candidato a explicar a longevidade e algumas vezes apelidado de *gerontogene*, é o *sod 3* que codifica a dismutase do superóxido (SOD), cuja expressão está

geralmente supra-regulada nos mutantes *daf-2* (40). O gene *daf-2* codifica um receptor para insulina/IGF-1 (45). Tendo Holzenberger e colaboradores (40) demonstrado que roedores heterozigotos para deficiência do IGF-1R adquiriam resistência ao dano oxidativo e aumento da longevidade, sendo o efeito maior nas fêmeas, acredita-se que o efeito benéfico da redução de actividade da via de sinalização da insulina/IGF-1 seja modulado pelo género e influencie a actividade antioxidante.

No estudo em que se criaram roedores mutantes para o *daf-2*, (1195 Pro/Leu) e os compararam com roedores com gene normal, verificou-se que a actividade da MnSOD nos mutantes estava significativamente aumentada, tendo sido detectado uma maior actividade nas fêmeas (33). Assim, sugere-se que a interrupção da via de sinalização da insulina levará ao aumento da defesa antioxidante. Apesar de continuar a existir uma falha para explicar as bases moleculares destes achados, os autores propõe um envolvimento directo do *daf-16* (um factor de transcrição infra-regulado pelo *daf-2*) na regulação do gene MnSOD dos mamíferos (33). E, tal como já feito em outros estudos, os autores para avaliarem a base molecular das observações feitas, administraram estrogénios aos machos mutantes, tendo verificado que a longevidade dos mutantes aumentava, o que associaram a maior resistência ao *stress* oxidativo pela supra-regulação do gene da MnSOD. Assim se sugere que o estrogénio modula a via de sinalização da insulina nos mutantes, tornando-os resistentes ao dano oxidativo. Do mesmo modo após ovariectomia das fêmeas, e consequente perda do efeito de estrogénios e progesterona, verificaram uma diminuição da longevidade (33).

Uma explicação para o papel dos estrogénios na produção de ROS parece ser a de que haverá uma modulação directa dos estrogénios a nível do genoma mitocondrial (46). Existindo receptores de estrogénios ao nível das mitocôndrias, estes actuarão pela indução da expressão de genes mitocondriais relacionados com a respiração mitocondrial (46).

Contrariamente, num outro estudo (47), verificou-se em mulheres pós-menopausa o aumento da expressão de MnSOD no músculo-esquelético, o que sugere um papel adicional de

factores que não o estrogénio na regulação da actividade da MnSOD. Também, Sanz e colaboradores (7), no estudo de uma linhagem de roedores, verificaram que não havia diferenças na longevidade entre machos e fêmeas apesar de níveis mais altos de estrogénios nas fêmeas. Na tentativa de verificar a teoria das ROS, analisaram o consumo de oxigénio no coração, músculo-esquelético e mitocôndrias hepáticas bem como a geração mitocondrial de H_2O_2 , tendo verificado que eram similares em ambos os sexos. Constataram também que os marcadores da apoptose (caspase-3 e caspase-9) não diferiam entre os sexos. Põem assim em causa, se haverá, pelo menos nesta linhagem de roedores, diferenças na bioenergética mitocondrial, *stress* oxidativo e apoptose devidas ao género (7). Estes resultados confirmam a Teoria do Envelhecimento dos Radicais Livres Mitocondriais, e sugerem que a geração de *stress* oxidativo é independente dos níveis de estrogénios (7). Para explicar estes achados, os autores sugerem que a diferença de longevidade entre géneros desta linhagem poderá não se dever aos estrogénios, mas a diferenças no tamanho corporal entre as espécies ou diferente consumo de oxigénio mitocondrial, dado que as pequenas fêmeas podem consumir mais oxigénio por grama do que os animais maiores (machos).

Citocinas

Não menos importante no processo de envelhecimento serão os desequilíbrios dos mecanismos inflamatórios, com um estado pró-inflamatório a contribuir para o desenvolvimento da maioria das doenças relacionadas com a idade, como processos neurodegenerativos, osteoartrite, osteoporose e doenças cardiovasculares (48-50). Deste modo, pode colocar-se a hipótese de que variações em citocinas pró ou anti-inflamatórias possam estar relacionadas com um envelhecimento de sucesso e aumento da longevidade (49).

A Interleucina 6 (IL-6) uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, capaz de regular a proliferação, diferenciação e actividade de uma variedade de tipos celulares, tem também

importante actividade na homeostasia do sistema imunitário e endócrino (51, 52). A desregulação da IL-6 está envolvida numa grande variedade de doenças relacionadas com a idade como a DM II e aterosclerose, processos estes com vias inflamatórias na sua patogénese (53, 54), tendo mesmo alguns estudos demonstrado um aumento da IL-6 sérica relacionado com a idade (51), aumento esse mais proeminente entre os homens (55). Estudos populacionais sugerem ainda que a magnitude do nível sérico de IL-6 desempenhe um papel prognóstico de incapacidade funcional e mortalidade entre os idosos (56, 57).

Fishman e colaboradores (58) descreveram um polimorfismo C/G no promotor do gene da IL-6 (locus -174 C/G), cujo efeito estará associado não só a alterações no ritmo de transcrição, como a alterações dos níveis plasmáticos de IL-6 (58). Bonafè e colaboradores (48) estudaram aquele polimorfismo num conjunto de 700 italianos de ambos os sexos, incluindo 323 centenários, tendo verificado que a homozigotia GG decrescia entre os centenários homens mas não entre as centenárias. Verificaram ainda que a homozigotia G condicionava níveis mais elevados de IL-6 em ambos os sexos. Assim propõe que aquela mutação no promotor da IL-6 parece influenciar a esperança média de vida dos homens: indivíduos com altos níveis de IL-6 terão menor capacidade de atingir os extremos da esperança média de vida e aqueles com níveis mais baixos parecem beneficiar de aumento da longevidade. Verificou-se ainda que os homens com níveis aumentados de IL-6 apresentavam um pior perfil lipídico, níveis mais elevados de insulina em jejum e aumento da IR (48), factos já referidos como associados a menor vantagem para atingir os extremos da longevidade. Pelo contrário, nas centenárias verificou-se que atingiam elevados níveis séricos de IL-6, facto este independente da mutação estudada nos homens (48). De novo se coloca a hipótese de que os estrogénios exerçam um efeito inibitório na expressão da IL-6, o que explicaria o aumento da longevidade nas mulheres.

Pelo contrário, a Interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória tem sido associada a fenómenos de envelhecimento de sucesso. Esta citocina parece inibir a activação e funções das células T, monócitos e macrófagos, tendo como principal função limitar e terminar a resposta

inflamatória (59). Na região promotora do gene da IL-10 foi identificado 1 haplótipo homozigótico para a base G no alelo -1082 que condiciona produção elevada de IL-10, pelo contrário a heterozigotia (GA) ou homozigotia AA parecem associados a baixa produção da citocina e também a maior propensão para desenvolvimento de doenças inflamatórias ou entidades clínicas mais graves (60, 61). Num estudo de Lio e colaboradores (49) a prevalência destes polimorfismos foi analisada entre centenários italianos e comparada com um grupo controlo de jovens, tendo-se encontrado uma associação significativa entre a homozigotia GG nos centenários homens mas não em mulheres.

Num outro estudo (50), os mesmos autores verificaram que polimorfismos no promotor do gene do interferão-gama (INF- γ), uma citocina pró-inflamatória, estavam associados a maior longevidade nas mulheres e não nos homens. Verificou-se que na posição +874, o alelo T, associado a níveis elevados de INF- γ , era menos frequente nas centenárias que nos controlos femininos ou indivíduos do sexo masculino (50), tendo sido proposta a hipótese de que o alelo A esteja associado a níveis reduzidos de INF- γ e conseqüentemente a menor dano inflamatório, o que poderá estar na génese da longevidade daquelas centenárias.

CONCLUSÃO

O envelhecimento, processo ubiqüitário entre as espécies, assemelha-se a um *caleidoscópio* de conjugação entre determinantes genéticos e epigenéticos. Neste processo, é um facto que os indivíduos do género feminino têm uma maior EMV o que cria um hiato de longevidade entre os géneros.

Várias são as teorias para explicar esta diferença de géneros, porém nenhuma é capaz de explicar a totalidade das diferenças observadas. Assim, será mais sensato pensar numa associação de vários factores a determinar aquele hiato. Primeiro, diferenças comportamentais parecem condicionar a mortalidade precoce nos indivíduos de sexo masculino, e por fim diferenças nos factores hormonais e vias de sinalização parecem condicionar diferenças de género na imunidade e dano oxidativo ao longo da vida. Destes processos destacam-se fenómenos como a distribuição assimétrica do cromossoma X, encurtamento telomérico e as vias de degradação de ROS a favorecer o género feminino, o que estará muito provavelmente associado à acção das hormonas ováricas. Pelo contrário, agregados de indivíduos do género masculino podem beneficiar de aumento da longevidade quando vias metabólicas ou inflamatórias sofrem mutações.

Embora nem todos os estudos descrevam esta associação de géneros, a maioria parece de facto propor o género como uma variável *major* na longevidade, sugerindo que homens e mulheres seguem diferentes estratégias para alcançar a longevidade.

Assim, se por um lado, o aumento da longevidade nos faz pensar na responsabilidade que, enquanto profissionais de saúde enfrentamos perante doentes cada vez mais envelhecidos, por outro, sabendo que as mulheres vivem durante mais tempo, implicará que terão mais patologia crónica e um maior recurso aos serviços de saúde.

Parece lícito afirmar neste momento que, de futuro, mais estudos, sobretudo nacionais, serão necessários para entender a fisiopatologia do hiato de longevidade e assim, proporcionar não só um maior entendimento dos fenómenos básicos do envelhecimento como eventuais estratégias terapêuticas anti-envelhecimento.

BIBLIOGRAFIA E REFERÊNCIAS

1. **Turker, MS e GM, Martin.** Genetics of human disease, longevity and aging. [autores do livro] WR Hazzard, JP Blass, WH Ettinger Jr, JB Halter e JG Ouslander. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Fourth Edition, McGrawHill.
2. **Miller, RA.** The Biology of aging and longevity. [autores do livro] WR Hazzard, JP Blass, WH Ettinger Jr, JB Halter e JG Ouslander. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. Fourth Edition, McGrawHill.
3. **INE, Instituto Nacional de Estatística.** *As gerações mais idosas - estatísticas oficiais*. Lisboa : INE, Série de Estudo n-º83/1999. 1999.
4. **Aviv A, Shay J, Christensen K e Wright W .** The Longevity Gender Gap: Are Telomeres the Explanantion? *Sci Aging Knowl Environ* 2005; 23,16.
5. **Cai X, Wang X, Li S, Qian J, Qian D, Chen F, Yang Y, Zi Y, Xu J, Bai Y, Yu S e Jin L.** Association of Mitochondrial DNA Haplogroups with Exceptional Longevity in a Chinese Population. *PLoS ONE* 2009. 4(7): e6423.
6. **Periago, Mirta Roses.** Longevity and the quality of life: challenge for public health in the Americas. *Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Healt* 2005. 17(5/6): 297-8.
7. **Sanz A, Hiona A, Kujoth GC, Seo AY, Hofer T, Kouwenhoven E, Kalani R, Prolla TA, Barja G e Leeuwenburgh C.** Evaluation of sex differences on mitochondrial bioenergetics and apoptosis in mice. *Experimental Gerontology* 2007; 42:173-182.
8. **INE, Instituto Nacional de Estatística.** *Indicadores Sociais 2008 - Estatísticas Oficiais*. Lisboa : INE, Tema B - População e Sociedade. 2009.
9. **Barbieri M, Bonafè M, Rizzo MR, Ragno E, Olivieri F, Marchegiani F, Franceschi C e Paolisso G.** Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma-2 with longevity. *Experimental Gerontology* 2004; 39:1095-1100.
10. **Nordfjäll K, Lanefalk A, Lindgren P, Holmberg D e Ross G .** Telomere lenght and heredity: Indications of paternal inhheritance. *PNAS* 2005; 102(45):16374-16378.
11. **PRB.** World Population Data Sheet. *Population Reference Bureau*. [Online] PRB, 2002. [Citação: 24 de Março de 2010.] <http://www.prb.org/>.
12. **Emslie C e Hunt K.** The weaker sex? Exploring lay understandings of gender differences in life expectancy: A qualitative study. *Soc Sci Med* 2008; 67(5):808-816.
13. **Byles J e Carroll M.** Mars and Venus: does the gender matter in ageing? *MJA* 2008;188(5).
14. **Carrel L e Willard HF.** X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005; 434:400-404.
15. **Tower, J.** Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mech Ageing Dev* 2006. 127:705-718.

16. **Christensen K, Orstavik KH e Vaupel JW.** The X chromosome and the female survival advantage: An example of the intersection between genetics, epidemiology, and demography. *Ann NY Acad Sci* 2001; 954:175-183.
17. **Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP e Aviv A.** Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363, 507-510.
18. **Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE e Hales CN.** Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Research* 2003; 31(5).
19. **Yamaguchi, Y, et al.** Change in telomerase activity of rat organs during growth and aging. *Exp. Cell Res* 1998; 242, 120-127.
20. **Melk, A, et al.** Telomere shortening in kidneys with age. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000; 11, 444-453.
21. **Yu GL, Bradley JD, Attardi LD e Blackburn EH.** In vivo alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs. *Nature* 1990. 344, 126-132.
22. **Hastie, ND, et al.** Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990; 346, 866-868.
23. **Okuda K, Bardeguet A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura M, Skurnick J, Awad G e Aviv A.** Telomere length in the newborn. *Pediat Res* 2002; 52, 377-381.
24. **Benetos A, Okuda A, Lajemi M, Kimera M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K e Aviv A.** Telomere Length as an Indicator of Biological Aging: The Gender Effect and Relation with Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity. *Hypertension* 2001; 37[part2]:381-385.
25. **Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH e Aviv A.** Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000; 36, 195-200.
26. **Chen Q e Ames BN.** Senescence-like growth arrest induced by hydrogen peroxidase in human diploid fibroblasts F65 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4130-4134.
27. **Sengupta S e Wasyluk B.** Physiological and pathological consequences of the interaction of the p53 tumor suppressor with glucocorticoid, androgen and estrogen receptors. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024:54-71.
28. **Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Norden A, Cherif H e Hales CN.** Lower antioxidant capacity and elevated p53 and p21 may be a link between gender disparity in renal telomere shortening, albuminuria, and longevity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F509-F516.
29. **Sakemi T, Toyoshima H, Shouno Y e Morito F.** Estrogen attenuates progressive glomerular injury in hypercholesterolemic male Imai rats. *Nephron* 1995; 69:159-165.
30. **Viña J, Borrás C, Gambini J, Sastre J e Pallardó FV.** Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Lett* 2005; 579:2541-2545.

31. **Kyo S, Takakura M, Kanay T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Orimo Y e Inoue M.** Estrogen activates telomerase. *Cancer Res* 1999; 59: 5917-5921.
32. **Wong JM e Collins K.** Telomere maintenance and disease. *Lancet* 2003; 362, 983-988.
33. **Baba T, Shimizu T, Ogawara M, Isono K, Koseki H, Kurosawa H e Shirasawa T.** Estrogen, Insulin, and Dietary Signals Cooperatively Regulate Longevity Signals to Enhance Resistance to Oxidative Stress. *JBC* 2005; 280:16417-16426.
34. **Kersten S, Desvergne B e Wahli W.** Roles of PPARs in health and diseases. *Nature* 2000; 405:421-424.
35. **Olefsky JM.** Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000; 106(4):467-472.
36. **Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs MR, Satels B, Vidal H e Auwerx J.** The organization promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J Biol Chem* 1997; 272(30):18779-18789.
37. **Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Laakso M, Fujimoto W e Auwerx J.** A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20(3):284-287.
38. **Zietz B, Barth N, Spiegel D, Scmitz G, Schölmerich J e Schaffler A.** A Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARgamma2) is associated with higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol in male caucasian type 2 diabetes patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110(2):60-66.
39. **Suh Y, Atzman G, Cho MO, Hwang D, Liu D, Leahy DJ, Barzilai N e Cohen P.** Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105(9):3438-42.
40. **Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Géloën A, Even PC, Cervera P e Le Bouc Y .** IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421:182-187.
41. **Khorram O, Garthwaite M e Golos T.** The Influence of Aging and Sex Hormones on Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Human Immune System. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3157-3161.
42. **Lenaz G.** Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *BBA* 1998;1366: 53-67.
43. **Shigenaga MK, Hagen TM e Ames BN.** Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:10771-10778.
44. **Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Llonet A, Pallardó FV e Viña J.** Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med* 2003; 34:546-552.

45. **Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y e Ruvkun G.** daf-2, an Insulin Receptor-Like Gene That Regulates Longevity and Diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997; 277:942-946.
46. **Chen JQ e Yager JD.** Estrogen's effects on mitochondrial gene expression: mechanisms and potential contributions to estrogens carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1028:258-272.
47. **Pansarasa O, Castagna L, Colombi B, Vacchiet J, Felzani G e Marzatico F.** Age and sex differences in human skeletal muscle: role of reactive oxygen species. *Free Radic Res* 2000; 33:287-293.
48. **Bonafè M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Mayegiani F, Cardelli M, Pieri C, Marra M, Antonicelli R, Lisa R, Rizzo MR, Paolisso G, Mouti D e Franceschi G.** A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol* 2001; 31:2357-2361.
49. **Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Cardone G, Bonafè M, Cavallone L, Franceschi C e Caruso C.** Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes and Immunity* 2002; 3:30-33.
50. **Lio D, Scola L, Crivello A, Bonafè M, Franceschi C, Olivieri F, Colonna-Romano G, Candora G e Caruso C.** Allele frequencies of +874-A single nucleotide polymorphism at the first intron of Interferon-gamma gene in a group of Italian centenarians. *Exper Gerontol* 2002; 12:77-84.
51. **Ersler WB e Keller ET.** Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51:245-270.
52. **Bethin KE, Vogt SK e Muglia LJ.** Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97:9317-9322.
53. **Kado S, Nagase T e Nagata N.** Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36:67-72.
54. **Ross, R.** Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
55. **Young D, Skibinski G, Mason JI e James K.** The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:476-481.
56. **Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, Penninx B, Pahon B, Wallace R e Havlik RJ.** Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:639-646.
57. **Harris T, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ e Wallace R.** Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506-512.

58. **Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S e Woo P.** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1369-1376.
59. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL e O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:683-765.
60. **Lio D, Balisteri CR, Colonna-Romano G, Motta M, Franceschi C, Malaguarnera M, Candore G e Caruso C.** Association between the MHC class I gene HFE polymorphisms and longevity: a study in Sicilian population. *Genes Immun* 2002; 3:20-24.
61. **Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnotti PJ e Hutchinson IV.** An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24:1-8.
62. Actualidades do INE. <http://alea-estp.ine.pt/html/actual/html/actual.html>. [Online] INE, Instituto Nacional de Estatística., 14 de Novembro de 2008. [Citação: 24 de Março de 2010.] <http://alea-estp.ine.pt/html/actual/html/actual.html>.

ANEXOS

Anexo I - Figura



Figura 1. Pirâmide Etária de Portugal-2007

O efeito conjugado de níveis de fecundidade reduzidos, do contínuo aumento da esperança média de vida e de saldos migratórios consideráveis, reflecte-se no envelhecimento da população, perceptível no aumento do volume populacional nas idades mais elevadas (Reprodução autorizada (62)).

