

NOVAS DESCOBERTAS SOBRE AS INFLUÊNCIAS GENÉTICAS E METABÓLICAS NA SENESCÊNCIA HUMANA

Jussianna Nascimento Tôrres¹
Maria Bianca de Souza Rêgo²
Kríssia Jessélia de Souza Bezerra³
Sara Guilhermino Ferreira Lima⁴
Igor Luiz Vieira de Lima Santos⁵

RESUMO

É possível perceber ao longo das últimas décadas, que a expectativa de vida humana desenvolveu uma curvatura de crescimento positiva em consonância com a melhora em aspectos da qualidade de vida. No entanto, é válido ressaltar que apesar da conquista dessa realidade, estatísticas demonstram que muitos não desfrutam a senilidade de maneira ideal em razão do surgimento de sequelas advindas do desgaste ou disfunção do organismo humano, as quais agem, muitas vezes, de forma a antecipar a morte. Partindo da importância dessa conjuntura, a reflexão sobre como ocorre esse processo, porquê ele acontece ou como contorná-lo é indispensável para a evolução do conhecimento nessa área. Nesse sentido, os avanços e recursos científicos atuais permitem uma maior e melhor investigação a partir da observação do genoma de centenários e de indivíduos longevos, bem como da influência do estilo de vida em estruturas e vias metabólicas de destaque. Assim, variações genéticas advindas das apolipoproteínas E (APOE) e C3 (APOC3) e do gene de transferência de éster (CEPT) em interação com teorias do envelhecimento e explicações metabólicas do processo foram selecionadas para essa discussão em função do seu potencial de influência no cenário. Concluiu-se que, não só alguns genes têm impacto significativo no favorecimento à longevidade excepcional humana e na “blindagem” contra doenças ligadas à velhice, como também o estilo de vida, com destaque para a nutrição, pode influenciar em fatores como a oxidação celular e o encurtamento dos telômeros, sendo todo esse conjunto de variantes de extrema importância de estudo.

Palavras-chave: Gerontogenes, Metabolismo, Nutrição, Longevidade.

INTRODUÇÃO

O termo “senescência” refere-se a todas as alterações metabólicas produzidas no organismo de um ser vivo ao longo do processo de envelhecimento.

¹ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, jussyanna@hotmail.com;

² Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, semprebiancasouza@hotmail.com;

³ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, krissia.bez@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, saraguilherminolima@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutor em Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, igorsantosufcg@gmail.com.

De acordo com SIOSAK *et al.*, (2011, p.2) “O envelhecimento é algo que ocorre paulatinamente, uma vez que o indivíduo começa a envelhecer ao nascer. Entretanto, considerando os aspectos biofuncionais, começa na segunda década de vida, embora de forma imperceptível. No final da terceira década surgem as primeiras alterações funcionais e estruturais e, a partir da quarta, há uma perda de aproximadamente 1% da função/ano, nos diferentes sistemas orgânicos.”

Ao analisar o panorama atual da expectativa de vida no Brasil e no mundo, percebe-se a grande importância em dar protagonismo à questão do envelhecimento nos campos científico, social e político. No Brasil, de acordo com pesquisas feitas em 2018 pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) sobre a projeção populacional, o número de idosos a partir dos 60 anos no ano de 2020 representa cerca de 14,26% da população. No ano de 2060, por sua vez, essa representatividade passa a ser mais que o dobro : 32% do total de habitantes do país (IBGE 2020).

Já em escala global, segundo dados da Divisão de População das Nações Unidas, sabe-se que, atualmente, o número de idosos no mundo chega a marca de cerca de 1,05 bilhão, compondo um percentual de 13,5% da população. Tal projeção, já em 2025, é prevista para alcançar a marca dos 15% (Nações Unidas, Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, Divisão Populacional, 2015).

Isso nos mostra que a inversão das pirâmides etárias é um fenômeno que vem se concretizando em todo o mundo, mesmo que em diferentes proporções. Logo, esse contexto instiga uma maior reflexão em como a humanidade vivenciará e contornará os desafios, principalmente biológicos, dessa projeção. “Diferentemente da maioria das mudanças que as sociedades sofrerão durante os próximos 50 anos, essas tendências subjacentes são amplamente previsíveis: a transição demográfica para populações mais velhas ocorrerá e é possível não só planejar, como tirar o máximo proveito disso.” (ONU, Relatório sobre Envelhecimento e Saúde, 2015, p.16).

Assim, a partir do ponto de vista biológico, entende-se que a senescência pode ser dita bem sucedida quando coexistem três características: comprometimento e envolvimento com a vida, alto nível de funcionamento físico e mental, além de pouco risco de doenças e de incapacidades desenvolvidas por essas doenças. (ROWE; KAHN, 1999). Nesse sentido, é evidente o grande desafio relacionado aos objetivos de compreensão e melhoria desse processo, tendo em vista que ele caracteriza-se por uma perda progressiva da integridade fisiológica, levando ao comprometimento funcional e aumento da vulnerabilidade à morte. Essa

deterioração é o principal fator de risco para as principais patologias humanas. (LÓPEZ-ÓTIN *et al.*, 2013). É nesse contexto que entram em cenário as multimorbidades: ocorrência concomitante de múltiplas desordens ou fragilidades biológicas num mesmo indivíduo, com suas inter-relações e impactos na saúde (VAN DEN AKKER, 1996).

Tem sido observado, no entanto, que indivíduos com excepcional longevidade apresentam menor incidência ou atraso significativo na manifestação de doenças associadas à idade, e seus familiares podem herdar fatores biológicos que modulam os processos de envelhecimento e a suscetibilidade às doenças: os centenários atuais sobreviveram a mais que o dobro de sua expectativa de vida ao nascer e conseguiram, não raramente, desviar distúrbios associados à idade, especificamente, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, diabetes mellitus e câncer (ATZMON *et al.*, 2005). Estudos com algumas famílias demonstraram, por exemplo, que cerca de 25% da variação na longevidade humana se deve a fatores genéticos. A pesquisa de bases genéticas e moleculares do envelhecimento permitiu a identificação de genes influentes na manutenção da célula e de seu metabolismo básico como os principais fatores genéticos que afetam a variação individual e o fenótipo de envelhecimento. (PASSARINO *et al.*, 2016).

Assim, o estudo apresentado objetiva tratar do conjunto de interações entre genes específicos que apresentaram conexão com a longevidade e suas interações com vias metabólicas, estilo de vida e fatores nutricionais. Se por um lado é comprovado que alguns indivíduos de longevidade excepcional apresentam alterações genômicas favoráveis a esse cenário, por outro, a análise de fatores como o perfil lipoprotéico favorável e baixo estresse celular oxidativo, ligados ao estilo de vida e nutrição, apresentam-se como componentes fundamentais em uma senescência saudável e passível de plena vivência.

O atual entendimento dos fatores associados a tais alterações na senescência individual pode contribuir para a descoberta de novas estratégias buscando uma melhor qualidade de vida para a população que enfrenta problemas ao lidar com o processo de envelhecimento tornando-o menos oneroso. O desenvolvimento da genética, biologia molecular e metabólica têm propiciado a descoberta de novas interações entre os genes, metabólitos e o envelhecimento celular. Essa nova fronteira de descobertas e aplicações fisiológicas pode gerar uma repercussão global em como percebemos o envelhecimento e suas implicações por meio de tecnologias modernas que já estão sendo utilizadas e contribuindo para este entendimento.

METODOLOGIA

O presente trabalho encaixa-se na modalidade de revisão bibliográfica narrativa de caráter explicativo exploratório e com potencial tecnológico. Ao explorar a interação de alguns genes e vias metabólicas no contexto da longevidade e do envelhecimento saudável, seleciona fatores que se destacam para estudos e pesquisas futuras por meio de tecnologias genéticas utilizando bancos de dados e ferramentas de bioinformática específicas para a aquisição das informações biológicas necessárias.

O compilado de informações foi extraído em bancos de dados públicos disponíveis *online* no primeiro semestre do ano de 2020 e foi concentrado nas plataformas bibliográficas de pesquisa científica e biológica NCBI, PubMed, SCIELO e Google Acadêmico, fazendo uso dos descritores: “longevidade”, “gerontogenes”, “senescência”, “envelhecimento saudável”, “centenários”, “restrição calórica” e “estilo de vida”, adequando-os ao reconhecimento do idioma de uso das plataformas (língua inglesa). As bases de dados consultadas devido a sua diversidade podem ser complexas ao lidar com termos individualizados apenas, então foram realizados agrupamentos booleanos com os operadores *AND*, *OR* e *NOT* para aumentar a eficiência das buscas por artigos e dados biológicos tratando especificamente sobre o tema.

Além disso, os critérios de inclusão dos artigos de pesquisa estavam pautados na relevância dos textos, complementaridade e profundidade das informações, além da presença dos descritores no título e estarem no intervalo temporal de 2013 até 2020, com exceção para descobertas mais antigas com informações ainda prevalentes. Os critérios de exclusão adotados basearam-se em o artigo possuir acesso privado, ser do tipo cartas ao editor, casos clínicos e artigos de opinião. Os dados biológicos das ferramentas computacionais complexos diferentes dos objetivos propostos também não foram considerados nesta pesquisa.

Um total de 21 trabalhos foram utilizados como base referencial teórica ao longo da construção da pesquisa. Desse modo, os textos pesquisados e selecionados tiveram atenção de leitura minuciosa somada à verificação de informações com o caráter explicativo, esclarecedor e conclusivo do trabalho em questão. Logo, os dados foram reunidos, organizados e elencados de acordo com seus respectivos níveis de relevância e conexão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme exposto, será analisado o conjunto de algumas influências que regulam a longevidade em seres humanos com uma visão direcionada à extensão do relógio cronológico, porém, sem deixar de lado o sucesso no desenvolvimento desse processo: a plena vivência

físico-mental, tendo em mente que essa condição é constantemente impactada mesmo a partir dos níveis iniciais da senescência. Para tanto, é indispensável, primeiramente, analisar alguns moduladores do envelhecimento humano e suas formas de atuação.

Nesse sentido, sabe-se que, em 2013, Gladyshev lançou nova perspectiva sobre o envelhecimento ao tratar o tema como um processo resultante das imperfeições inerentes aos sistemas biológicos. Segundo essa teoria, propriedades físico-químicas impedem biomoléculas ideais e funções biológicas perfeitas, o que, conseqüentemente, leva à geração de danos por todos os processos biológicos, em todos os níveis, de pequenas moléculas a células. Desse modo, o dano toma dimensão a ponto de ser impossível sua reparação, tornando-se “invisível” à seleção natural e manifestado com o envelhecimento. Como cada biomolécula gera formas específicas de dano, o dano cumulativo é em grande parte não aleatório e indiretamente codificado no genoma (GLADYSHEV, 2013). Entra-se na esfera do entendimento de que o mundo está em constante modificação, dentre elas os sistemas biológicos. Por outro lado, a que se perceber a necessidade dessas alterações biológicas e algumas vezes deletérias na tentativa natural e particular da espécie humana no que diz respeito a adaptabilidade ao ambiente que o rodeia.

De forma paralela e complementar, estudos indicam que a oxidação celular também existe como um grande fator de influência negativa em um envelhecimento prolongado e bem sucedido, o que compõe, inclusive, uma outra teoria acerca do envelhecimento: a teoria dos radicais livres, proposta ainda em 1956 por Harman. Segundo esse modelo, há um ataque excessivo de oxidantes nas biomoléculas, o qual gera danos cumulativos que corroboram em efeitos negativos na função de células e tecidos. A persistência desse estresse oxidativo seria um dos precursores da senescência celular (HÖHN *et al.*, 2016). Nesse sentido, ao levar em conta essa conjuntura, é evidente a associação de tais substâncias como fator contribuinte e acelerador do envelhecimento, porém, com predominância no organismo passível de controle através, por exemplo, de uma dieta rica em antioxidantes com potencial neutralizador. Logo, apesar da importância da teoria dos radicais livres em todo o contexto, é inviável identificar a oxidação celular como processo inteiramente responsável pelo envelhecimento, mas sim, contributivo.

Somado a isso, ainda referente aos principais moduladores biológicos do envelhecimento estão os telômeros como peça-chave desse processo. Teorias sustentam o desgaste da estrutura telomérica como possível indicação de uma maior idade celular. Isto é, os tecidos cujas células possuam telômeros mais consumidos devido à ausência da ação da

telomerase (enzima capaz de manter o comprimento dos telômeros intacto mesmo após a divisão celular) são característicos de indivíduos com idade mais avançada. Nesse ponto, a ação que ocorre é um encurtamento progressivo do cromossomo ao longo de divisões de uma geração celular sem a presença da enzima telomerase. Esse processo desencadeia uma perda de segmento de DNA provocando um encurtamento do telômero com consequente perda da capacidade replicativa, o que explica um aumento do envelhecimento (SOUSA,2018). Esses problemas são corroborados pela observação de indivíduos portadores de acometimentos com encurtamentos teloméricos como a síndrome de Hutchinson-Gilford, na qual os afetados possuem, notoriamente, um envelhecimento mais acelerado em até sete vezes quando comparados com o normal.

Ao levar a soma e conexão de tais fatores em conta, é razoável evidenciar algumas razões da diminuição gradual de funções vitais como regeneração e reprodução. Como resultado, o organismo perde sua capacidade de manter a homeostase e se torna mais suscetível ao estresse, doenças e lesões. A perda dessas funções essenciais do corpo leva a patologias associadas à idade (multimorbidades), que acabam por proporcionar a vulnerabilidade à morte. (MOSKALEV *et al.*, 2014). A partir da compreensão do encandeamento desses fatores, alguns genes, assim como dieta e estilo de vida dos indivíduos, têm sido objeto de pesquisa como vias de inibição ou retardo desse cenário.

Desse modo, ao conjunto de genes capazes de aumentar a longevidade quando superexpressados ou mutados, denominou-se gerontogenes (MOSKALEV *et al.*,2014). São genes que podem ter variações e expressões fenotípicas diferentes (pleiotropismo), os quais sofrem ao longo da vida influência de mutações ou fatores epigenéticos que vem a interferir no tempo de vida de um organismo (HOJAIJ, 2018). Portanto essa influência é diretamente relacionada com o ambiente disponível para o indivíduo, entenda-se por ambiente o conjunto de fatores químicos ou físicos responsáveis por qualquer alteração metabólica, nutricional e genética desencadeando respostas celulares diversas.

Pesquisas recentes têm chamado atenção para o gene APOE (codificante da apolipoproteína E). Composto por 299 aminoácidos e localizado no cromossomo19:q13.3, a combinação de duas mutações do gene APOE origina as três principais variantes de proteína chamadas de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, as quais interagem de forma substancialmente influente em aspectos relacionados a longevidade. (ABONDIO *et al.*, 2019).

Sabe-se que, enquanto evidências sustentam a influência positiva do alelo $\epsilon 2$ no aumento da longevidade, neuroproteção contra doença de Alzheimer e também contra o estresse

celular oxidativo, o alelo $\epsilon 4$ percorre o caminho oposto ao interferir negativamente no metabolismo lipídico em fenótipos tipicamente relacionados à idade, como um perfil lipoproteico alterado (aterosclerose e doença cardiovascular), distúrbios neurológicos, diabetes tipo II, déficits na resposta imune e marcadores elevados de estresse oxidativo. Em relação a doença de Alzheimer, isoladamente, somente a presença de uma cópia do alelo $\epsilon 4$ é capaz de elevar em até quatro vezes o risco de um indivíduo desenvolver a doença, enquanto a dupla cópia do alelo aumenta esse risco em doze vezes. (ABONDIO *et al.*, 2019; SEBASTIANI *et al.*, 2019; BOS *et al.*, 2018). Resumidamente, em relação aos fenótipos da senescência, a presença do alelo $\epsilon 2$ é considerada um mecanismo de proteção, a presença do $\epsilon 3$ neutra e o $\epsilon 4$ deletério (HOJAI, 2018). Logo, percebe-se nesse contexto a possibilidade de exploração do alelo $\epsilon 2$ como possível ferramenta de combate a algumas das mais impactantes multimorbidades inerentes à velhice.

Segundo Wang *et al.*, (2018, p.1) “a longevidade familiar é caracterizada por fenótipo metabólico benéfico no metabolismo lipídico e variação genética da *APOE*. Embora os efeitos do metabolismo lipídico e a base genética para a longevidade humana permaneçam amplamente obscuros, a contribuição do colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e do alelo *APOE* $\epsilon 2$ tem sido repetidamente demonstrada.”

Nessa lógica, outro fator de influência genética a ser observado em consonância com a longevidade é a mudança no perfil de lipoproteína, uma vez que esse existe como marca metabólica do envelhecimento. Desse modo, estudos com grupos de centenários e seus descendentes sugerem que esses indivíduos têm partículas de HDL e LDL substancialmente maiores, fenótipo que é associado a menor prevalência de hipertensão, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. (WANG *et al.*, 2018; BARZILAI *et al.*, 2014).

Partindo desse ponto, sabe-se que, em relação ao gene da proteína de transferência de éster (CEPT), a maior frequência de homozigose em sua variante funcional comum (I405V), a qual encarrega-se pelo transporte reverso de colesterol, assim como a presença de homozigose para o alelo -641C no gene da lipoproteína C3 (APOC3), têm chamado atenção como influenciadores de um perfil lipoproteico favorável aos mais velhos. Em relação ao CEPT, a diminuição de sua atividade, causada pela variante I405V do gene, tem sido comprovadamente associada ao aumento do colesterol HDL (BARZILAI *et al.*, 2006). Esse aumento, por sua vez, pode contribuir para a longevidade excepcional, em parte por sua capacidade de redução ao risco de doenças cardiovasculares (WANG *et al.*, 2018). Concomitantemente, a diminuição dos níveis de APOC3, através do genótipo citado, é capaz de diminuir a prevalência de

hipertensão e aumentar a sensibilidade à insulina, o que sugere uma ação protetora contra doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas. (BARZILAI *et al.*, 2006; HIROSE; ARAI, 2004). Logo, a influência de genes lipídicos em uma longevidade excepcional pode levar a terapias medicamentosas que viabilizem a prevenção de várias doenças relacionadas à idade. (BARZILAI *et al.*, 2014).

Assim, de acordo com PASSARINO *et al.*, (2016, p.4) “no geral, embora a variabilidade comum represente apenas 25% da variabilidade da vida humana, o conhecimento da base genética que modula a longevidade pode fornecer dicas significativas sobre a modulação do estilo de vida, a fim de alcançar a longevidade e prolongar a vida útil. Ou seja, alguns sujeitos podem atingir a longevidade devido a uma combinação de polimorfismos que lhes permite ter um metabolismo eficiente ou uma resposta eficiente a diferentes estresses. A maioria dos outros pode obter um resultado semelhante, direcionando os mesmos caminhos com um estilo de vida ou intervenções apropriados”

Nessa lógica, os fatores externos agregados ao estilo de vida dos indivíduos também podem atuar como ferramentas de combate aos moduladores da velhice ao retardar processos metabólicos ligados ao estresse oxidativo, ao desgaste telomérico e ao desgaste celular originário de multimorbidades.

Pesquisas apontam, por exemplo, que a restrição calórica prolongada (redução da ingestão do número de calorias sem desnutrição) existe como única intervenção não genética consistentemente capaz de atuar como um fator de elevação do tempo de vida de diversos modelos de organismos (LEEUWENBURGH; ANTON, 2013). “Em resposta à restrição calórica, as redes metabólicas se ajustam mudando para um regime econômico. Após a privação de energia celular, as desacetilases dependentes de NAD⁺, como SIRT1 e HDAC1, 3 e 4, são ativadas e foi demonstrado que níveis elevados de sua expressão prolongam a vida útil” MOSKALEV *et al.*, (2014, p.4).

De acordo LEEUWENBURGH; ANTON (2013, p.2) “em estudos realizados em seres humanos com sobrepeso, a restrição calórica melhorou vários resultados de saúde, incluindo a redução de vários fatores de risco cardíacos, melhoria da sensibilidade à insulina e aumento da função mitocondrial. Além disso, também se constatou que a restrição calórica prolongada reduz o dano oxidativo ao DNA e ao RNA, conforme avaliado através dos glóbulos brancos.”

Desse modo, a restrição alimentar está associada ao desencadeamento de uma resposta genético-molecular capaz de adiar o envelhecimento e os fenótipos associados a esse processo.

Além disso, comprovou-se que os fatores de estilo de vida, nesse contexto, afetam ainda a atividade da telomerase. Cita-se, por exemplo, a obesidade (BOCCARDI, 2016), pois pesquisas mostraram que indivíduos com maior adiposidade abdominal e total têm telômeros mais curtos, sugerindo que a obesidade pode acelerar o processo de envelhecimento (VIDAČEK, 2018). Fora isso, o tabagismo também foi citado como fator relacionado ao estresse oxidativo e à inflamação capazes de gerar telômeros mais curtos. Dados mostraram que fumar um maço de cigarros por dia durante um período de 40 anos foi equivalente a 18% adicionais do comprimento de telômeros perdidos em comparação com a taxa na amostra global (VIDAČEK, 2018). Outrossim, o estresse psicológico aliado a dieta não saudável aumenta, significativamente, a carga oxidativa e a taxa de encurtamento dos telômeros (BOCCARDI, 2016).

Entretanto, apesar de tantos fatores serem capazes de afetar negativamente o tamanho dessas estruturas, constatou-se que alimentos ricos em antioxidantes podem ter uma influência positiva no comprimento telomérico. De fato, o consumo de sementes, nozes, legumes, algas e café foi associado a telômeros mais longos (BOCCARDI, 2016). Ademais, vitaminas C, D, E, folato e β -caroteno e os minerais zinco e magnésio têm mostrado efeitos positivos na proteção contra o estresse oxidativo e a inflamação, o que leva à proteção dos telômeros e está positivamente associado ao comprimento desses em seres humanos (VIDAČEK, 2018). Ainda como maneira de minimizar o encurtamento dos telômeros, um artigo recente mostrou que com modificação intensiva do estilo de vida, fazendo uso de uma dieta com pouca gordura, ingestão reduzida de calorias, além de atividade física regular e redução do estresse mental (por yoga e meditação), a atividade da telomerase aumenta significativamente nas células mononucleares do sangue periférico (VIDAČEK, 2018) e, conseqüentemente, conseguem retardar o processo de envelhecimento e aumentar a expectativa de vida.

Logo, é nítido que atingir a velhice com boa saúde não é apenas um "efeito do destino", mas o resultado de um complexo cruzamento entre fatores ambientais e genéticos. Como prova disso, estudos realizados mostraram que de 70 a 80% da vida útil de um indivíduo são determinados pelo seu estilo de vida e os fatores ambientais que o rodeiam (BOCCARDI, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do recorte estritamente científico da alta abrangência e complexidade que o tema envelhecimento saudável associado à longevidade representa, verificou-se que apesar da interação e soma de vários fatores serem responsáveis pelo desenvolvimento do desgaste

biológico que leva à velhice humana, alguns moduladores atuam de maneira chave ao proteger vias vulneráveis de desgaste ou disfunção. Nesse sentido, os gerontogenes funcionam, basicamente, como instrumentos capazes de proporcionar o melhor funcionamento de algumas vias metabólicas e mecanismos. É possível extrair a partir disso, que intervenções podem ser direcionadas ao uso desse conhecimento como ferramenta, a exemplo da indução dos efeitos causados pelo alelo $\epsilon 2$ da APOE, seja no futuro por técnicas de edição do DNA, como a CRISPR-Cas9, seja pelo uso de medicamentos. Além disso, ao observar o grande impacto associado ao perfil lipoprotéico (proteção contra algumas multimorbidades e integridade dos telômeros), as diminuições da ação do CEPT e dos níveis de APOC3 também devem ser profundamente estudadas para possível replicação do efeito no organismo através de indução. Uma dieta lipídica rica em HDL também pode atuar como potencializador favorável a esse cenário.

É importante pontuar ainda que, de forma individual e coletiva, os indivíduos podem contribuir para a questão ao aderir desde cedo hábitos de vida compatíveis com o funcionamento propício da maquinaria humana, uma vez que foi evidenciado a relação desse comportamento com funções e estruturas biológicas fundamentais.

REFERÊNCIAS

ABONDIO, Paolo et al. The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity. *Genes*, v. 10, n. 3, p. 222, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/10/3/222>>. Acesso em: 06 jun.2020.

ALVES, J.E.D. Apesar da Covid-19 as tendências do envelhecimento populacional permanecem. *Ecodebate*, 2020. Disponível em: <<https://www.ecodebate.com.br/2020/05/22/apesar-da-covid-19-as-tendencias-do-envelhecimento-populacional-permanecem-artigo-de-jose-eustaquio-diniz-alves/>>. Acesso em: 04 jun.2020.

ANTON, Stephen; LEEUWENBURGH, Christiaan. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Experimental Gerontology*, v. 48, p.1003-1005, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556513001186>>. Acesso em: 16 jun.2020.

ARAI, Yasumichi; HIROSE, Nobuyoshi. Aging and HDL metabolism in elderly people more than 100 years old. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 11, n. 5, p. 246-252, 2004. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/11/5/11_5_246/_article/-char/ja/>. Acesso em: 10 jun.2020.

ATZMON, Gil et al. Biological evidence for inheritance of exceptional longevity. *Mechanisms of ageing and development*, v. 126, n. 2, p. 341-345, 2005. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004763740400209X>>. Acesso em: 08 jun.2020.

ATZMON, Gil et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS biology*, v. 4, n. 4, 2006. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosbiology/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pbio.0040113>>. Acesso em: 10 jun.2020.

BARZILAI, Nir et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *Jama*, v. 290, n. 15, p. 2030-2040, 2003. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/197486>>. Acesso em: 10 jun.2020.

BOCCARDI, Virginia; PAOLISSO, Giuseppe; MECOCCHI, Patrizia. Nutrition and lifestyle in healthy aging: the telomerase challenge. *Aging (Albany NY)*, v. 8, n. 1, p. 12, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4761710/>>. Acesso em: 16 jun.2020.

BOS, Maxime M. et al. The apoE ϵ 4 isoform: can the risk of diseases be reduced by environmental factors?. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 74, n. 1, p. 99-107, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/74/1/99/5129099>>. Acesso em: 08 jun.2020.

CIOSAK, Suely Itsuko et al. Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, n. spe2, p. 1763-1768, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342011000800022&script=sci_abstract&tlng=es>. Acesso em: 18 jun.2020.

GLADYSHEV, Vadim N. Aging: Progressive Decline in Fitness Due to the Rising Deleterious Adjusted by Genetic, Environmental, and Stochastic Processes. *Aging cell*, v. 15, n. 4, p. 594-602, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace1.12480>>. Acesso em: 06 jun.2020.

HÖHN, Annika et al. Happily (n) ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biology*, v. 11, p. 482-501, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716303512>>. Acesso em: 16 jun.2020.

HOJAIJ, Naira Hossepian Salles de Lima. Preditores do envelhecimento saudável: fatores epigenéticos e o gene APOE. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5169/tde-07052019-152540/publico/NairaHossepianSallesdeLimaHojaij.pdf>>. Acesso em: 05 jun.2020.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2020.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The Hallmarks of Aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413006454>>. Acesso em: 05 jun.2020.

MOSKALEV, Alexey et al. Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle* , v. 13, n. 7, p. 1063-1077, 2014. Disponível em:
<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.28433>>. Acesso em: 05 jun.2020.

NUNES, Bruno Pereira et al. Multimorbidity and mortality in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, v. 67, p. 130-138, 2016. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167494316301388>>. Acesso em: 05 jun.2020.

PASSARINO, Giuseppe; DE RANGO, Francesco; MONTESANTO, Alberto. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immunity & Ageing*, v. 13, n. 1, p. 12, 2016. Disponível em: <<https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-016-0066-z>>. Acesso em: 05 jun.2020.

SOUSA, Elton Brito. Contribuição dos telômeros e da telomerase no surgimento de neoplasias e no processo de envelhecimento. *REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE-RICS*, v. 4, n. 2, 2018. Disponível em:
<<https://revistas.ufpi.br/index.php/rics/article/view/5972>>. Acesso em: 09 jun.2020.

VAN DEN AKKER, Marjan; BUNTINX, Frank; KNOTTNERUS, J. André. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *The European Journal of General Practice* , v. 2, n. 2, p. 65-70, 1996. Disponível em:
<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13814789609162146>>. Acesso em: 05 jun.2020.

VIDAČEK, Nikolina Škrobot et al. Telomeres, nutrition, and longevity: can we really navigate our aging?. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 73, n. 1, p. 39-47, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/73/1/39/3828300>>. Acesso em: 16 jun.2020.

WANG, Jian et al. Positive association of familial longevity with the moderate-high HDL-C concentration in Bama aging Study. *Aging (Albany NY)*, v. 10, n. 11, p. 3528, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286851/>>. Acesso em: 08 jun.2020.

World Health Organization (WHO). *World report on Ageing and Health*. Luxembourg: World Health Organization, 2015.