



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

HELENA SOFIA FERNANDES LOUREIRO DO CÔRRO

***CENTENÁRIOS: UM MODELO DE LONGEVIDADE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
DOUTOR JOÃO PEDRO FERREIRA FONSECA

MARÇO/2016



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

## **Centenários: Um Modelo de Longevidade**

**Helena Sofia Fernandes Loureiro do Côrro**

**Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal**

**[helenacorro@gmail.com](mailto:helenacorro@gmail.com)**

**“Treasure your exceptions.” — William Bateson**

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
TABELAS, FIGURAS, GRÁFICOS E ESQUEMAS .....	5
RESUMO .....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUÇÃO .....	9
MATERIAIS E MÉTODOS .....	13
DESENVOLVIMENTO .....	14
A SAÚDE FÍSICA, COGNITIVA, SOCIAL E MENTAL.....	16
APARECIMENTO DO PRIMEIRO CENTENÁRIO.....	19
DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL .....	20
DISTRIBUIÇÃO EUROPEIA.....	25
DISTRIBUIÇÃO EM PORTUGAL .....	27
DIFERENÇAS ENTRE GÉNEROS.....	30
FATORES GENÉTICOS .....	33
HÁBITOS E FATORES AMBIENTAIS .....	42
1. TABAGISMO .....	42
2. DIETA.....	43
2.1. SIRTUÍNAS .....	45
2.2. VITAMINA B12.....	45
2.3. FOLATO E HOMOCISTEÍNA .....	46

2.4. VITAMINA D.....	46
3. ATIVIDADE FÍSICA .....	47
4. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	47
OUTROS FATORES.....	50
STRESS OXIDATIVO .....	50
PATOLOGIA NEOPLÁSICA.....	51
SAÚDE ORAL.....	53
HISTÓRIA CONJUGAL .....	55
PERSONALIDADE.....	57
MÊS DE NASCIMENTO .....	58
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	60
AGRADECIMENTOS .....	66
RERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	67

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ADN** – ácido desoxirribonucleico

**APO** - apolipoproteína

**AVC** – acidente vascular cerebral

**CETP** - proteína transportadora de éster de colesterol

**DM** – *diabetes mellitus*

**DPOC** – doença pulmonar obstrutiva crónica

**EAM** – enfarte agudo do miocárdio

**EUA** – Estados Unidos da América

**HDL** – lipoproteínas de alta densidade (*high density protein*)

**HTA** – hipertensão arterial

**IL** – interleucina

**Ig** - imunoglobulina

**IMC** – índice de massa corporal

**LDL** – lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein*)

**NECS** – *New England Centenarian Study*

**OCDE** – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**ONU** – Organização das Nações Unidas

**PBMC** - células mononucleares do sangue periférico

**SCA** – síndrome coronário agudo

**TGF- $\beta$**  - fator de transformação do crescimento  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* )

**TNF $\alpha$**  - fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* )

## TABELAS, FIGURAS, GRÁFICOS E ESQUEMAS

<b>Gráfico 1</b> – Prevalência mundial dos centenários nos últimos 25 anos .....	21
<b>Gráfico 2</b> – População mundial de octogenários e nonagenários nos últimos 25 anos .....	21
<b>Tabela 1</b> – Esperança média de vida <u>mais alta</u> à nascença, a nível mundial .....	22
<b>Tabela 2</b> – Esperança média de vida <u>mais baixa</u> à nascença, a nível mundial.....	22
<b>Esquema 1</b> – Percentagem de população nos países com mais de 65 anos, a nível mundial. ....	22
<b>Tabela 3</b> – Classificação mundial dos países com maior prevalência de centenários, em 2015 .....	23
<b>Gráfico 3</b> – Distribuição geográfica mundial dos centenários, em 2015 .....	24
<b>Gráfico 4</b> – Distribuição dos centenários no continente americano, em 2015.....	24
<b>Gráfico 5</b> – Estimativa do número de centenários nos países estatisticamente relevantes na Europa Ocidental, em 2015.....	25
<b>Gráfico 6, 7 e 8</b> - Estimativa do número de centenários nos países estatisticamente relevantes na Europa, em 2015 .....	25
<b>Gráfico 9</b> – Evolução do índice de envelhecimento nos últimos 50 anos, na União Europeia, indicando os países com maior e menor percentagem.....	26
<b>Gráfico 10</b> – Evolução do índice de longevidade nos últimos 50 anos, na União Europeia, indicando os países com maior e menor percentagem.....	27
<b>Gráfico 11</b> – Estimativa da evolução da esperança média de vida à nascença entre géneros, nos últimos 6 anos, em Portugal .....	28



<b>Gráfico 12</b> – Esperança de vida aos 65 anos, em Portugal, consoante o local de residência, entre 2012-2014 .....	29
<b>Gráfico 13</b> – Evolução do índice de longevidade entre 2001 e 2014 em Portugal .....	29
<b>Tabela 4</b> – Percentagem das morbilidades mais prevalentes nos centenários, de acordo com o género.....	31
<b>Tabela 5</b> – Percentagem das síndromes mais prevalentes nos centenários, de acordo com o género.....	31
<b>Figura 1</b> – Exemplo de duas famílias (A e B) com uma longevidade excecional .....	34
<b>Tabela 6</b> – Tabela resumo dos principais fatores associados à longevidade dos centenários .....	49

## RESUMO

A evolução da ciência e da tecnologia tem permitido o prolongamento da sobrevivência da espécie humana até idades muito avançadas. Após a viragem do século, presenciou-se um alargamento exponencial do último grupo etário: os centenários. Em 1990, no mundo, registaram-se 95.000 centenários; em 2015 este número chegou aos 451.000, pelo que a convivência com uma população centenária é cada vez mais comum. Portugal não é exceção, onde se registou uma estimativa de 1526 centenários nos censos de 2011. A distribuição mundial, europeia e em Portugal, abordada neste trabalho, é um importante indicador que auxilia na compreensão das condicionantes que levam estes indivíduos, e os seus descendentes, à longevidade que lhes é característica. Os centenários, caracterizados como *delayers*, *escapers* ou *survivers*, retardam ou escapam às doenças típicas da idade como a hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, assim como ao comprometimento cognitivo típico das idades avançadas. As mulheres são quem vive mais tempo, mas os homens centenários são mais saudáveis. Os fatores genéticos positivos dos centenários, e dos seus descendentes, são abordados neste trabalho, como o perfil cardiovascular, lipídico e imunológico mais competente e os fatores inflamatórios favoráveis, entre outros. São também abordados os hábitos e fatores de vida modificáveis que caracterizam esta população. Alguns dos fatores avaliados neste trabalho, não menos importantes, e que estimulam o espírito crítico dos mais curiosos, são história conjugal, a personalidade e o mês do nascimento, que caracterizam estes modelos de longevidade. Este artigo de revisão foi realizado com o objetivo de dar a conhecer a informação existente e mais recente, acerca daqueles que são considerados modelos de longevidade, o que é que os distingue da população em geral, os processos e fatores que os levam à longevidade excecional, e qualidade de vida que estes indivíduos usufruem.

**PALAVRAS-CHAVE:** centenários, longevos, 80 anos e mais, longevidade, envelhecimento

## **ABSTRACT**

The evolution of science and technology has allowed the extension of human species' survival to very advanced ages. After the turn of the century, it was witnessed an exponential enlargement of the last group age: the centenarians. In 1990, there were 95.000 centenarians in the world; in 2015 this number reached to 451.000, therefore the coexistence with a centenarian population is increasingly common. Portugal is no exception, where there were an estimated 1526 centenarians in 2011 census. The distribution of centenarians in the world, Europe and Portugal, addressed in this work, is an important indicator that helps understanding the conditions that lead these individuals, and their descendants, to the longevity that they feature. Centenarians, characterized as delayers, escapers or survivors, delay or escape the typical diseases of age as hypertension, *diabetes mellitus*, cardiovascular diseases, as well as the typical cognitive impairment of advanced ages. Women are those who live longer, but centenarian men are healthier. Positive genetic factors of centenarians, and their descendants, are approached in this work, such as a more competent cardiovascular, lipid and immune profile and favourable inflammatory factors, among others. The habits and modifiable lifestyle factors that characterize this population are also addressed in this article. Some of the factors assessed in this study, no less important and that stimulate the critical thinking of the most curious, are the marital history, the personality and the month of birth that characterize these models of longevity. This review article was conducted in order to evidence the existing and most recent information about those who are considered longevity models, what distinguishes them from the general population as well as the processes and factors that lead them to the exceptional longevity and quality of life that they benefit.

**KEY-WORDS:** centenarians, oldest old, aged 80 and over, longevity, aging

## INTRODUÇÃO

Desde o início da sua existência, que o Homem procurou saber qual o segredo da imortalidade. E todos aqueles que ultrapassavam a esperança média de vida da época, eram alvo de curiosidade, admiração, inveja e discussão: qual era o seu segredo?

Os seres humanos nunca cessaram as buscas daquilo a que chamavam de Elixir da Eterna Juventude e para isso realizaram todo o tipo de rituais ou práticas, com vista a protelar o envelhecimento. Remontando à civilização mais antiga, temos dos mais variados exemplos, desde a Cleópatra banhar-se em leite de burra, à condessa Erzsébet Báthory no século XVII banhar-se em sangue de mulheres jovens. Tudo isto com intuito de adiar, ao máximo, o avançar do envelhecimento.

Impedido de chegar à imortalidade, o Homem, desde sempre, dedicou grande parte do seu tempo no estudo do retardamento do envelhecimento. Esta preocupação está presente em registos datados desde há mais de 5.000 anos. Apesar de ser uma das mais antigas preocupações da Humanidade, o seu estudo com rigor científico tem apenas algumas décadas, e ainda com muitas dúvidas e incertezas.

Apesar da fórmula da eterna juventude ser uma utopia, muitos dos seus “ingredientes”, quer biológicos, quer psicológicos, já começam a ser identificados pelos cientistas.

A verdade é que, hoje em dia o ser humano já não se satisfaz somente com “chegar a velhos”: aspira a converter-se em centenários, quiçá, supercentenários. Um anseio compreensível, se considerarmos o aumento exponencial do número de centenários a nível mundial. Na maioria dos países desenvolvidos, o crescente alargamento da longevidade tem levado a que os mais velhos sejam o segmento populacional com um crescimento mais acentuado na população. Este aumento é esperado que continue pois, todas as crianças que nasceram depois do ano 2000 têm uma razoável probabilidade de vir a atingir o seu 100º aniversário (1,2).

O envelhecimento mundial é um dos maiores sucessos atingidos da sociedade moderna. Atualmente, o ser humano vive mais tempo do que no século passado, refletindo os avanços de áreas como a medicina, a nutrição e a tecnologia. Tem-se vindo a registar um aumento incessante e persistente do número de idosos, que transverteu as sociedades mais desenvolvidas em sociedades envelhecidas. Mas o envelhecimento acarreta desafios com os quais nunca nos deparamos, pelo que este será um dos temas mais debatidos e inquietantes do século XXI (3,4). Uma vida prolongada é um recurso incrivelmente valioso. Deter a oportunidade de viver mais tempo, proporciona-nos uma possibilidade de repensar e reajustar os nossos objetivos de vida, bem como as nossas ambições e desejos pessoais (5,6).

E quando se pede prodígios à ciência, completar mais primaveras não chega. Além disso, quer-se que os anos não pesem. Por outras palavras, que a *idade biológica* – a juventude das células – e a *idade cronológica* – a que o calendário assinala – se distanciem cada vez mais.

Apesar do envelhecimento não ser só um estado, mas sim um processo de degradação progressiva e diferencial, dinâmica e heterogénea, que atravessa um conjunto de modificações morfológicas, consequência da ação do tempo sobre todos os seres vivos, mais do que envelhecer, interessa-nos que seja com uma boa qualidade de vida. Esta qualidade de vida é um aspeto fundamental na definição de um envelhecimento ativo. Com efeito, para a Organização Mundial de saúde (OMS) “o termo *ativo* refere-se à participação contínua nas questões sociais, económicas, culturais, espirituais e cívicas, e não só à capacidade de estar fisicamente ativo ou de fazer parte da força do trabalho”. A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) abrange uma definição mais ampla, definindo o envelhecimento ativo como “a capacidade das pessoas que avançam na idade levarem uma vida produtiva, na sociedade e na economia. Isto significa que podem determinar a forma como repartem o tempo de vida, entre atividades de aprendizagem, de trabalho e de lazer” (4). Indo de encontro a esta descrição, a OMS coloca em ênfase outros aspetos: “otimização de

possibilidades de saúde, de participação e de segurança, a fim de aumentar a qualidade de vida durante a velhice” (4).

Estudar indivíduos com uma excepcional e ampla duração de vida, pode informar-nos sobre quais os fatores determinantes para um envelhecimento bem-sucedido. E é aí que entram os centenários: o grupo de pessoas que atingem os 100 anos de idade. Os centenários, como modelos de longevidade, têm sido alvo de investigações para uma melhor compreensão do porquê deste grupo de indivíduos atingir, e ultrapassar, a esperança média de vida, em 20 ou mais anos (7,8). Estes são o melhor exemplo de um envelhecimento bem-sucedido, por evitarem as principais doenças relacionadas com a idade e por terem atingido o limite extremo da vida humana. No entanto, e apesar do seu exponencial crescimento, a categoria de idade mais avançada na generalidade dos estudos, é de 85 anos ou mais. Por esta razão, o acesso a informação detalhada sobre centenários é mais complexo. Assumindo estes dados, ao longo deste trabalho iremos fazer referência aos *octogenários* – população entre os 80 a 89 anos; *nonagenários* – população entre os 90 a 99 anos; *centenários* – população acima dos 100 anos; *semicentenários* – população entre os 105 e 109 anos; *supercentenários* – população acima dos 110 anos de idade (8–10).

Apesar dos fatores que levam ao elevado aumento da longevidade ainda não estarem bem descritos, pensa-se que os novos desenvolvimentos da medicina, a melhor qualidade de vida e a maior acessibilidade aos cuidados de saúde, bem como uma maior disponibilidade a alimentos saudáveis, a genética, o exercício, evitar a obesidade e o tabagismo, contribuem para um aumento da esperança média de vida na população (8,9,11). A maior parte destes, ao alcance do ser humano.

Dado o crescimento exponencial do número de centenários a nível mundial, e devido à curiosidade que esta classe sempre despertou na Humanidade, este trabalho pretende realizar uma revisão sobre os processos de envelhecimento, os preditores de longevidade e da qualidade

de vida dos indivíduos mais longevos, e discutir sistematizadamente as evidências existentes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado na realização deste artigo de revisão foi obtido através de pesquisa na base de dados eletrónica *PubMed*, entre julho de 2015 e janeiro de 2016. Foram utilizadas as palavras-chave “*centenarians*”, “*Aged, 80 and over*”. Os artigos incluídos foram publicados entre 2000 e 2016.

Numa fase inicial foram obtidos 968 artigos quando pesquisado no *PubMed* o *MeSH Terms* “*Aged, 80 and over*” e no Título/resumo “*centenarians*”. Numa fase posterior, com o intuito de restringir o número de artigos, pesquisou-se “*Aged, 80 and over*” como *Mesh Major Topic* e no Título/Resumo “*centenarians*”, obtendo-se 221 artigos. Deste número foram excluídos artigos por qualidade científica duvidosa, irrelevância ou idioma incompreensível, como por exemplo japonês, viabilizando somente 120 artigos.

Os artigos foram escolhidos com base na relação com a temática em estudo e a atualidade da data de publicação. A seleção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos *abstract* dos vários artigos, de forma a avaliar se os mesmos abordavam a temática em estudo e, posteriormente, na leitura integral dos artigos previamente selecionados que foram, então, agrupados por tópicos consoante a matéria discutida predominantemente. Devido a informação repetida ou a resultados demonstrados pouco significativos, para a realização deste artigo foram somente referidos 72 artigos.

Entre os escolhidos contam-se artigos de revisão, algumas publicações em jornais e teses de mestrado, e através de *sites* da Internet foi possível ter acesso a informação relativa a esta temática, optando-se pela consulta de publicações da Direção Geral da Saúde, Organização Mundial de Saúde, Base de Dados de Portugal Contemporâneo (PORDATA), Instituto Nacional de Estatística (INE), *The World Bank Data* e Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas.



## DESENVOLVIMENTO

De alguma forma, para chegarem a idades mais avançadas, os centenários retardam ou escapam a determinadas doenças que, de outra forma, seriam letais em idades mais jovens, tais como *diabetes mellitus* (DM), neoplasias, a doença de Alzheimer, patologia cardíaca e acidentes vasculares cerebrais, como que comprimindo e adiando, o início e a duração de doenças, para uma fase mais tardia da vida (12).

Após vários estudos, e a partir da análise de dados do histórico de saúde desta população, foram definidos 3 perfis de morbidade: os *survivors* (sobreviventes) - indivíduos que foram diagnosticados com uma doença associada à idade, antes de atingirem os 80 anos; os *delayers* (que atrasam) – indivíduos que foram diagnosticados com uma doença associada à idade aos 80 ou mais anos; e por fim, os *escapers* (fugitivos) – grupo de indivíduos que completam o seu 100º aniversário sem o diagnóstico das 10 doenças mais comuns associadas à idade (1,2,8,12,13): patologia cardíaca, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, neoplasias, osteoporose, patologia cerebrovascular, doença de Parkinson, patologia tiroideia e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (13). A principal doença nos centenários, cuja taxa é representada por percentagens entre os 66 e os 72%, é a doença cardiovascular (8). Estes perfis representam diferentes fenótipos e também prováveis genótipos. Num estudo realizado a um grupo de centenários, cuja a amostra era de 424 indivíduos entre os 100 e os 119 anos, 19% revelaram não ter nenhuma patologia aos 100 anos de idade (12). Observou-se também, noutro estudo, que apesar da presença de doenças, 90% dos centenários adia as incapacidades subjacentes a essas mesmas patologias, em média, até aos 93 anos de idade, indicando uma maior reserva funcional, que lhes permitiu permanecerem independentes durante mais tempo (6). Em idades ainda mais avançadas, verifica-se um progressivo adiamento das incapacidades e morbidades. Os supercentenários estudados pela *New England Centenarian Study* (NECS), como que comprimiram as doenças relacionadas com a idade em cerca de 5,2%,

comparativamente com 9,4% dos indivíduos entre os 100-104 anos e 8,9% entre 105-109 anos de idade. Parece também que, a maioria dos centenários consegue atrasar ou escapar ao comprometimento cognitivo que é, talvez, o marcador mais fidedigno de mortalidade iminente (13). Apesar disso, relatórios de autópsias realizados em centenários e supercentenários indicaram comorbidades subclínicas subjacentes, incluindo doença cardiovascular subclínica, calcificação das artérias principais como a aorta, alterações no sistema respiratório, deposição amilóide em vários tecidos, disfunção imunológica e gastrointestinal, entre outras. Estes dados vêm evidenciar os sobreviventes excepcionais que estes indivíduos são, capazes de atrasar e adaptar-se às principais doenças crônicas e, assim, manter uma função biológica duradoura (14–16).

Uma explicação para o aumento do índice de envelhecimento, e conseqüentemente o aumento do número de centenários, é que na passagem do século passado, as sociedades adquiriram marcados avanços na saúde pública, principalmente na mortalidade neonatal e materna. Em 1900, nos EUA a mortalidade infantil era de 10-30% para o primeiro ano de vida, dependendo da área do país, e 6-9% das mulheres sucumbiam devido a complicações do parto. Medidas como fornecimento de água tratada própria para consumo, leite pasteurizado, instalações sanitárias, melhorias socioeconômicas marcadas, vacinação e um elevado aumento do nível de instrução e educação, levaram a um crescimento da sobrevivência. Em 1930 e 1940, a introdução de antibióticos, vacinas adicionais, transfusões sanguíneas seguras e, claro, muitos outros avanços médicos e não médicos, conduziram a notáveis melhorias na sobrevivência infantil e também a sobrevivência na idade adulta. Estas medidas conduziram a uma diminuição das doenças infecciosas e, conseqüentemente também, a uma diminuição da mortalidade da população geriátrica, levando ao seu crescimento exponencial e à capacidade de sobreviverem até aos 100 anos (6).

## **A SAÚDE FÍSICA, COGNITIVA, SOCIAL E MENTAL**

Antes de mais, há que questionar: os mais longevos são os que têm uma vida mais saudável?

Uma das maiores preocupações da população humana é a de que uma maior longevidade seja, inevitavelmente, acompanhada de um aumento das taxas de doenças e condicionantes, resultando num aumento significativo da morbilidade (8).

Apesar da impressionante conquista dos centenários atingirem idades bastante avançadas, existe a possibilidade de muitos deles passarem grande parte dos seus últimos anos de vida com uma saúde débil, sobrecarregada de doenças e com um baixo funcionamento físico e cognitivo. Todavia, existe também a perspetiva de que os centenários são exemplos vivos de um envelhecimento saudável e que os anos que eles vivem a mais, do que a média de sobrevivência, são anos saudáveis. Esta perspetiva é consistente com a hipótese da “compressão da morbilidade”, que defende que a sobrevivência até aos 100 anos de idade é baseada na capacidade individual de um indivíduo permanecer saudável. Como grupo, os centenários partilham a característica de terem uma longevidade discrepante da restante população, ou seja, uma longevidade mais prolongada, resultado de processos de envelhecimento diferentes entre si, pois cada vivência traduz-se num envelhecimento único. Indo de acordo com estas deduções, estudos recentes demonstraram que, apesar de existirem centenários com patologias e com a capacidade funcional diminuída, existem outros que permanecem saudáveis e funcionalmente aptos (8,17).

Para uma melhor compreensão do funcionamento dos centenários, temos de recuar às décadas anteriores ao 100º aniversário. Porém, a maioria dos estudos, ou são transversais e só avaliam a saúde e a capacidade funcional em momentos próximos do limiar dos 100 anos, ou então usam informação retrospectiva para determinar esses mesmos fatores, antes de atingirem a idade centenária (8). São também baseados, maioritariamente, na saúde física, incluindo

limitações cognitivas e funcionais, bem como sobre potenciais preditores de longevidade. Pouco é conhecido sobre outras áreas como a saúde mental e até que ponto a saúde física, cognitiva e social têm um papel ativo no atingimento de uma idade mais avançada (1).

A função cognitiva dos centenários é uma área de bastante interesse para os investigadores e varia um pouco de acordo com o método de avaliação (8). A prevalência de demência aumenta drasticamente entre os 65 e os 85 anos, o que nos levaria a assumir que os centenários seriam alvo de limitações cognitivas, de moderadas a severas. Todavia, não é o que se sucede. Estudos documentaram que existem centenários livres de disfunção cognitiva (1,18–20), variando, consoante os estudos, entre prevalências de 34 a 80% (1). A percentagem de população centenária com uma disfunção cognitiva severa foi avaliada entre 10 a 40%, também consoante as investigações (1). Num estudo realizado nos centenários dos EUA, 55% permaneceram cognitivamente intactos ao longo do período de estudo, confirmando que a demência não é uma condição inevitável nas vidas mais longas (8,20). Ao que parece, no que diz respeito a raças, os centenários afro-americanos apresentam um funcionamento cognitivo e funcional melhor do que os centenários de raça caucasiana (21).

Estudos recentes revelaram que, em média, os centenários têm cerca de cinco diagnósticos de doenças, sugerindo uma sobrecarga relacionada com estas (1).

A capacidade funcional foi bastante elevada para as atividades da vida diária (1,18) mas mais limitado para as atividades instrumentais da vida diária (como confeção de refeições, lidas domésticas, etc.) (1,22).

Revelaram também um alto funcionamento cognitivo e apenas uma minoria demonstrou um comprometimento moderado. Estes resultados indicam que, os indivíduos mais longevos não são necessariamente afetados com um comprometimento cognitivo. No entanto, é de ter em atenção que os participantes escolhidos, para realizar este tipo de avaliação, têm de fornecê-la de uma forma segura e viável. Este requisito, por si só, já requer uma seleção dos participantes

mais aptos cognitivamente. Num estudo recente, 74% dos entrevistados viviam em casas particulares, apesar de o expectável ser, de acordo com estudos anteriores, que a maioria vivesse em domicílios de acolhimento. Este aspeto pode ser influenciado pela localização do estudo realizado, nomeadamente Nova Iorque, visto que grandes centros oferecem mais e melhores serviços do que os centros rurais, permitindo à faixa etária mais idosa das comunidades, viverem nas suas próprias casas (1). Investigações revelam também que, um nível educacional superior proporciona uma maior propensão a permanecerem cognitivamente intactos (8). Um comprometimento cognitivo está também associado a fragilidade, sendo a síndrome de fragilidade uma das maiores causas de morte nos centenários (22,23). Um indivíduo que sofra de fragilidade tem 8 vezes mais probabilidade de vir a desenvolver um detrimento cognitivo ou demência, do que os mais robustos (22).

Quanto à saúde social, comparativamente com os octogenários e nonagenários, a dos centenários é pobre (1,24). Nas investigações realizadas, a maioria tinha, aproximadamente, uma pessoa com quem comunicar ou socializar, um número bastante mais abaixo do que as faixas etárias anteriores dispunham. Concluiu-se que aproximadamente 50% dos centenários em estudo, encontrava-se em risco de isolamento social, sendo esta percentagem mais elevada do que a observada nos octogenários e nonagenários (1).

As características sociodemográficas são muito importantes para definir as trajetórias de envelhecimento dos centenários. O envelhecimento das mulheres é caracterizado por valores mais elevados de incapacidade física e de doença, comparativamente com os homens centenários. Uma explicação para esta diferença entre géneros é a de que as mulheres têm um estado pró-inflamatório superior comparativamente com o sexo oposto, sendo este um risco promotor de doença, nomeadamente doenças características da idade, bem como a incapacidade física. Contudo, são as mulheres quem ocupam mais o lugar dos centenários. São estas que

vivem mais tempo, mas os homens que atingem este patamar, vivem-no com um melhor estado de saúde (18).

No que diz respeito à saúde mental, dois terços dos centenários demonstram estar satisfeitos com a sua qualidade de vida. Contudo, as diferenças individuais na depressão e satisfação com a qualidade de vida indicam que, nem todos os centenários conseguem manter a sua saúde mental: cerca de 15% afirmam estar somente um pouco satisfeitos com a sua qualidade de vida e uma minoria, ainda de valorizar, demonstra níveis de depressão passíveis de tratamento. A saúde subjetiva, aquela que é avaliada pelo próprio indivíduo, revelou ser um melhor preditor de saúde mental nos centenários, comparativamente com a saúde objetiva, ou seja, o número de diagnósticos de cada centenário e o estado cognitivo. A saúde funcional revelou ser fundamental para a saúde mental. A autonomia para as atividades pessoais da vida diária apontou ter um papel preponderante no desenvolvimento da depressão, pois com o avançar da idade os padrões de satisfação mudam e a capacidade de cuidar de si próprio é algo muito importante, principalmente para os mais longevos. Dado que a satisfação de vida não é composta somente pelo presente, o número de filhos presentes nas suas vidas também é um indicador desta mesma satisfação. A saúde mental é dos parâmetros mais difíceis de estudar, visto que os centenários com baixos valores cognitivos, não se encontram aptos para serem avaliados nesta componente (1,17,25).

## **O APARECIMENTO DO PRIMEIRO CENTENÁRIO**

Há não muito tempo atrás, os centenários eram um fenómeno pouco comum na sociedade, e que atraíam a curiosidade da comunicação social, dos investigadores e da população em geral. A data exata do aparecimento dos primeiros centenários foi alvo de grande debate, tendo sido proposta o ano de 1800, mas sem conhecimento suficiente para provar a veracidade desta data.

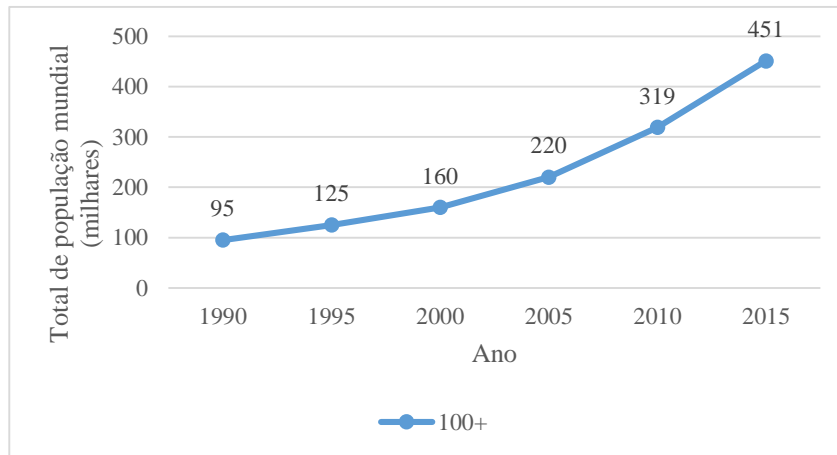
Apenas se pode concluir que, caso tenham existido centenários antes, estes seriam num número bastante inferior aos datados atualmente. Este aumento do número dos centenários foi, e ainda é, notório nos países desenvolvidos, principalmente no decorrer da segunda metade do século passado (9).

## **DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL**

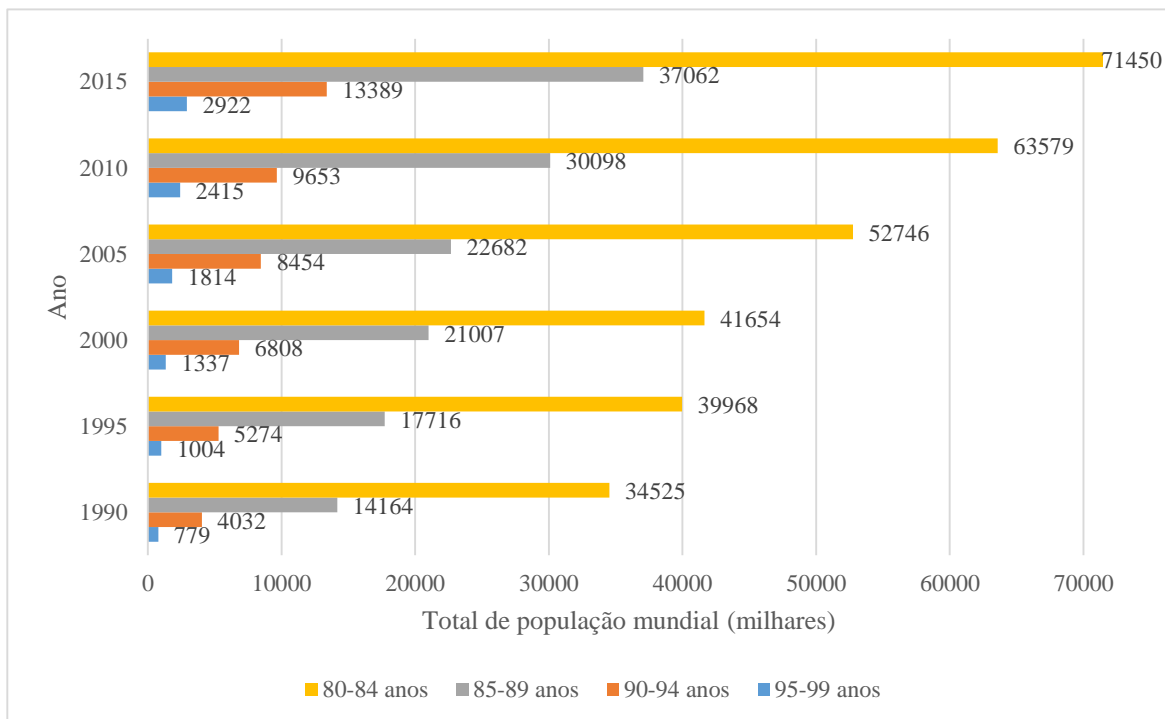
A partir da década de 1960, a queda da taxa de mortalidade e a redução da taxa de fecundidade, contribuíram para uma diminuição tanto da mortalidade como da fecundidade, o que promoveu uma alteração importante na estrutura etária da população mundial. De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), as políticas de saúde pública, o desenvolvimento social e económico, e o envelhecimento populacional que vivemos, contribuíram para o prolongamento da vida dos indivíduos e para uma melhor qualidade de vida (26). O envelhecimento demográfico traduz alterações na distribuição etária de uma população, expressando a proporção de população em idades avançadas. Esta dinâmica é entendida internacionalmente como uma das mais importantes tendências demográficas do século XXI (27).

De acordo com o Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, em 2015 estimou-se o número de 451 mil centenários no mundo. No mesmo documento, verificou-se um acentuado aumento da prevalência desta classe, bem como dos octogenários e nonagenários, como podemos verificar nos seguintes gráficos 1 e 2, respetivamente:

**Gráfico 1 - Prevalência mundial de centenários nos últimos 25 anos.** Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)



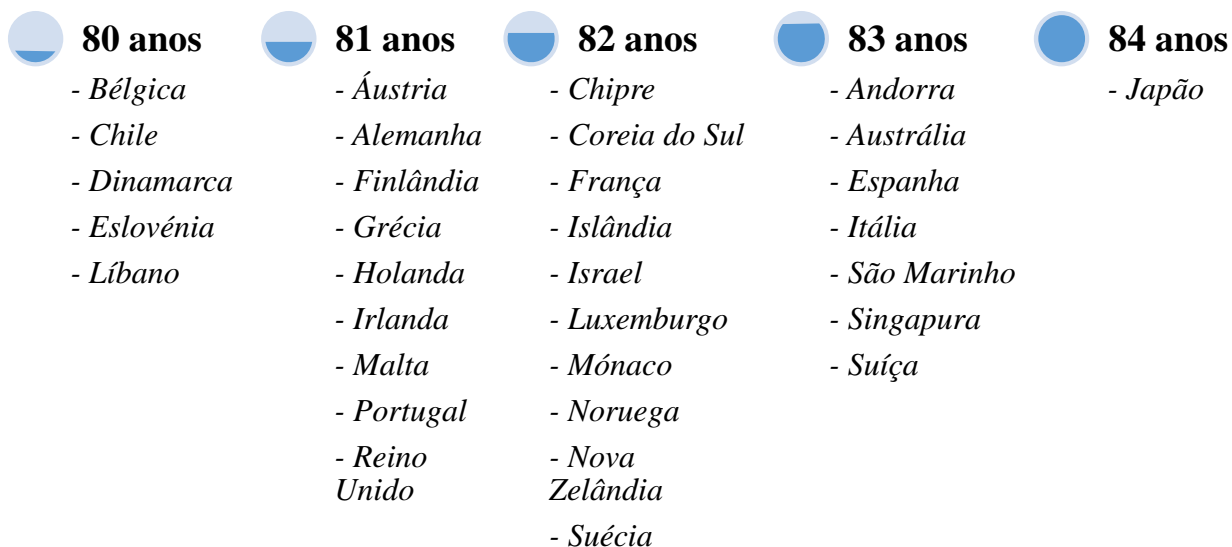
**Gráfico 2 - População mundial de octogenários e nonagenários nos últimos 25 anos.** Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)



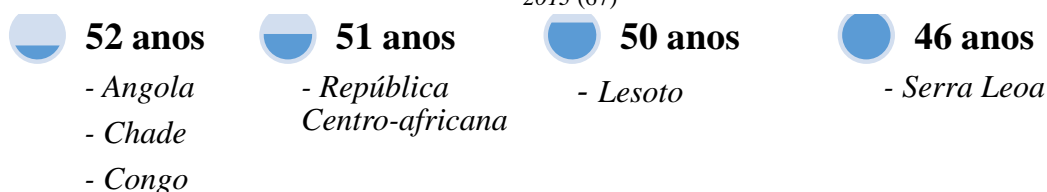
É importante também analisar a esperança média de vida a nível mundial, com vista a clarificar quais os países com uma maior e menor esperança média de vida:



**Tabela 1** - Esperança média de vida mais alta à nascença, a nível mundial. Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2013 (67)



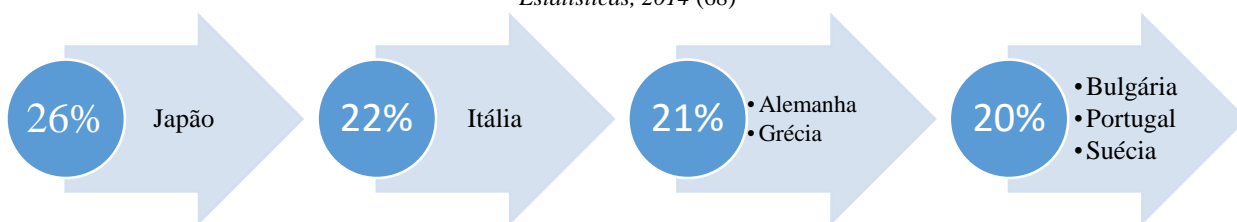
**Tabela 2** - Esperança média de vida mais baixa à nascença, a nível mundial. Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2013 (67)



Através dos dados acima apresentados, podemos concluir que são os países subdesenvolvidos que têm uma menor taxa de esperança média de vida à nascença, com uma elevada incidência no continente africano. Inversamente, são os países desenvolvidos que têm uma maior taxa de esperança média de vida à nascença.

Sabe-se também que, os países com uma maior percentagem de população acima dos 65 anos são:

**Esquema 1** - Percentagem de população nos países com mais de 65 anos, a nível mundial. Fonte: Banco Mundial de Estatísticas, 2014 (68)



Este achado leva-nos a concluir que, uma maior esperança média de vida está associada um melhor desenvolvimento socioeconómico, mas não só, pois dentro deste grupo objetivamos países com um poder económico inferior. Podemos concluir então que, existem fatores externos ao desenvolvimento de cada país que promovem uma maior esperança média de vida.

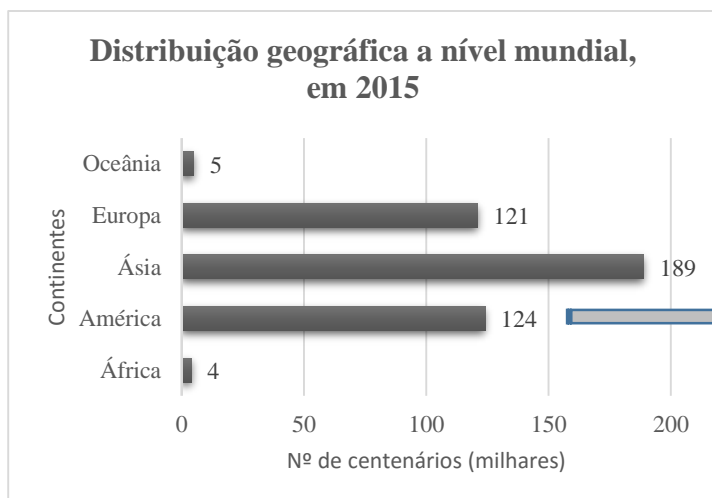
Os países, a nível mundial, com uma maior prevalência de centenários, em 2015 são:

*Tabela 3 - Classificação mundial dos países com maior prevalência de centenários, em 2015. Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)*

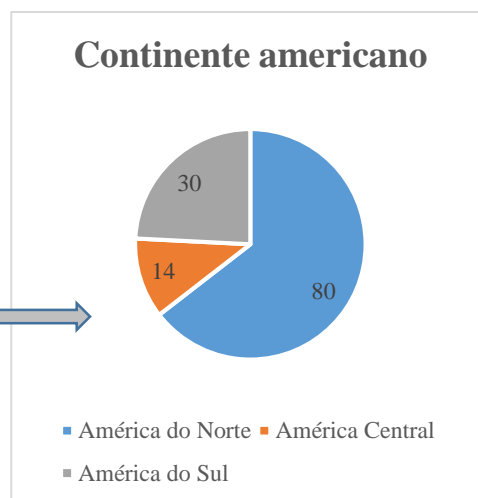
<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PAÍS</b>	<b>Nº CENTENÁRIOS (MILHARES)</b>
<b>1º.</b>	EUA	72
<b>2º.</b>	Japão	61
<b>3º.</b>	China	48
<b>4º.</b>	Índia	27
<b>5º.</b>	Itália	25
<b>6º.</b>	Vietnam	24
<b>7º.</b>	França	20
<b>8º.</b>	Reino Unido	16
<b>9º.</b>	Alemanha	16
<b>10º.</b>	México	11
<b>11º.</b>	Espanha	10

Quanto à distribuição geográfica, esta demonstra estar de acordo com a tendência da análise previamente citada:

**Gráfico 3** - Distribuição geográfica mundial dos centenários, em 2015.  
 Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)



**Gráfico 4** - Distribuição dos centenários no continente americano, em milhares, em 2015.  
 Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)



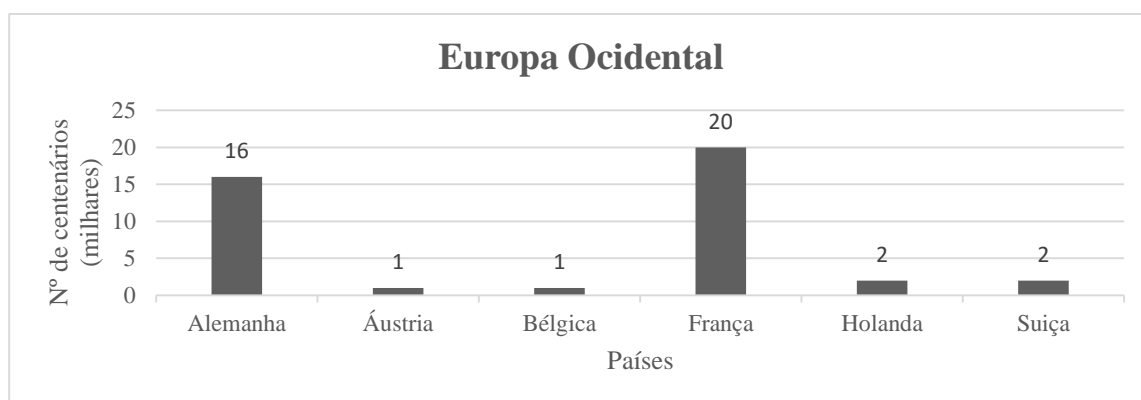
As economias desenvolvidas, estão na terceira fase da transição demográfica e a sua estrutura etária é consideravelmente mais velha do que a dos países em desenvolvimento. Nos países com economias em transição, a estrutura etária é geralmente mais jovem do que a dos países desenvolvidos, mas ainda é, significativamente, mais velha do que a dos países em desenvolvimento. A maioria dos países em desenvolvimento estão na segunda fase da transição demográfica. No entanto, a maioria das pessoas mais velhas do mundo, vivem em países em desenvolvimento e, em 2050, 79% da população com 60 anos ou mais, irá residir nesses países (3,29). Além disso, os países que sofreram com a acelerada diminuição da fecundidade que se tem vindo a manifestar, em particular a Ásia Oriental e a América Latina, vão denotar um processo de envelhecimento da população. Este envelhecimento será mais rápido do que o sofrido no passado, pelos países desenvolvidos de hoje. A maioria dos países africanos, ao contrário, só recentemente iniciou a segunda fase da transição demográfica e a população da região deverá manter-se relativamente jovem (3).

## DISTRIBUIÇÃO EUROPEIA

Relativamente ao continente europeu, podemos dividi-lo na Europa Oriental, Europa Ocidental, Europa do Norte e Europa do Sul. A que tem maior prevalência de centenários é a Europa Ocidental com uma estimativa total de 43.000 centenários.

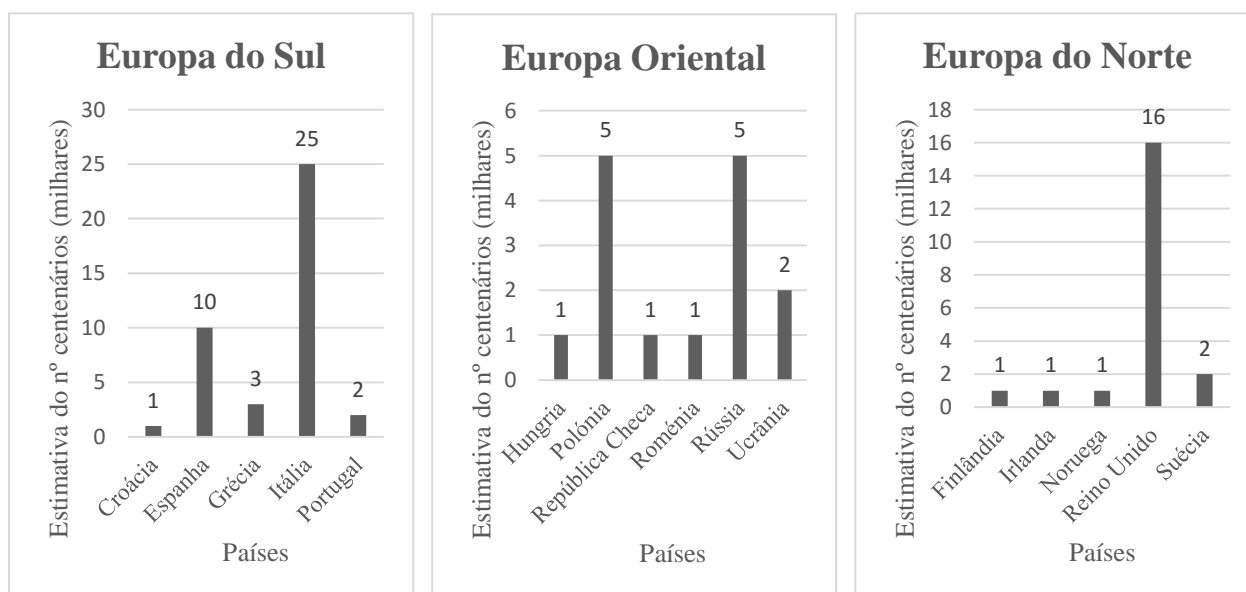
**Gráfico 5** – Estimativa do número de centenários nos países estatisticamente relevantes, na Europa Ocidental, em 2015.

Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas 2015 (28)



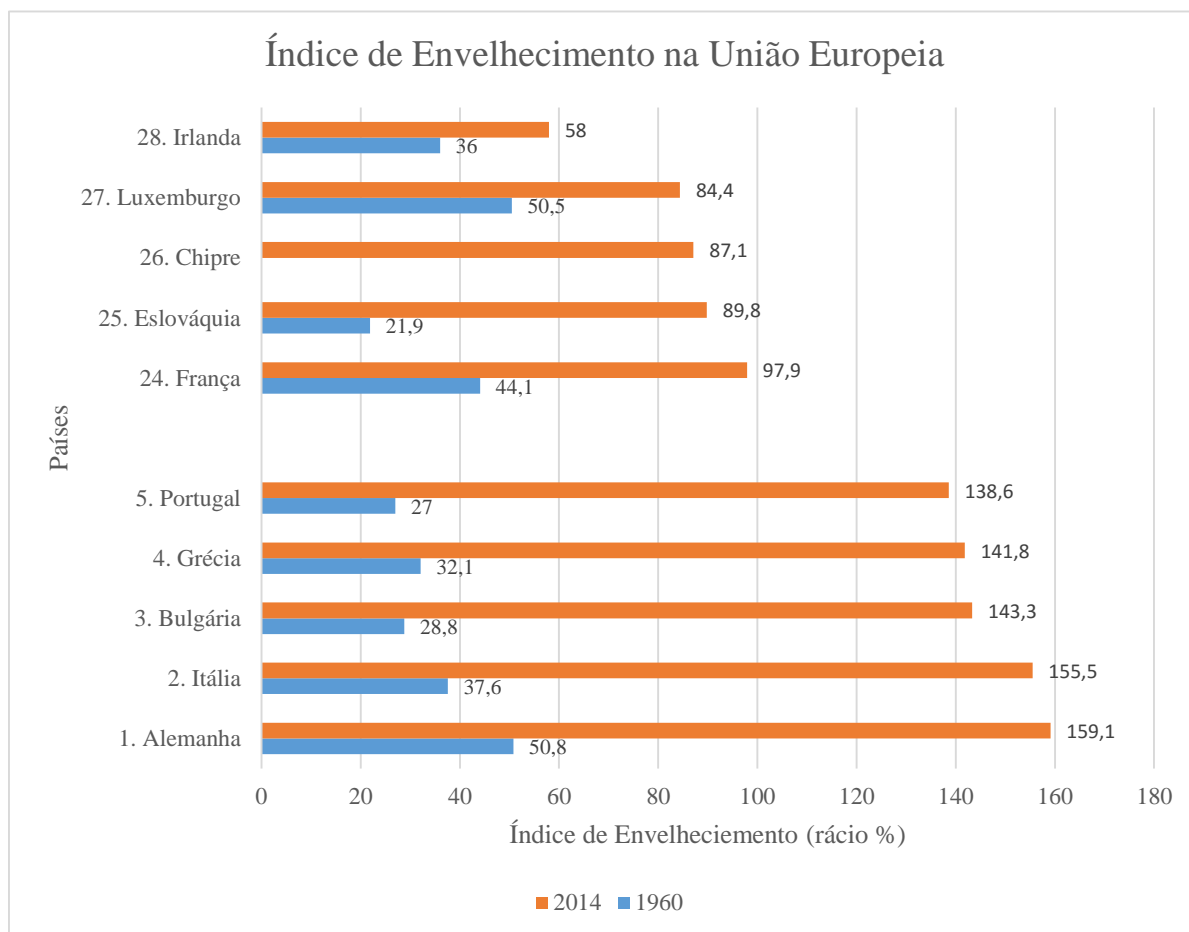
Quanto ao restante continente europeu, visualizamos a seguinte distribuição:

**Gráfico 6, 7 e 8** – Estimativa do número de centenários nos países estatisticamente relevantes, na Europa, em 2015. Fonte: Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, 2015 (28)



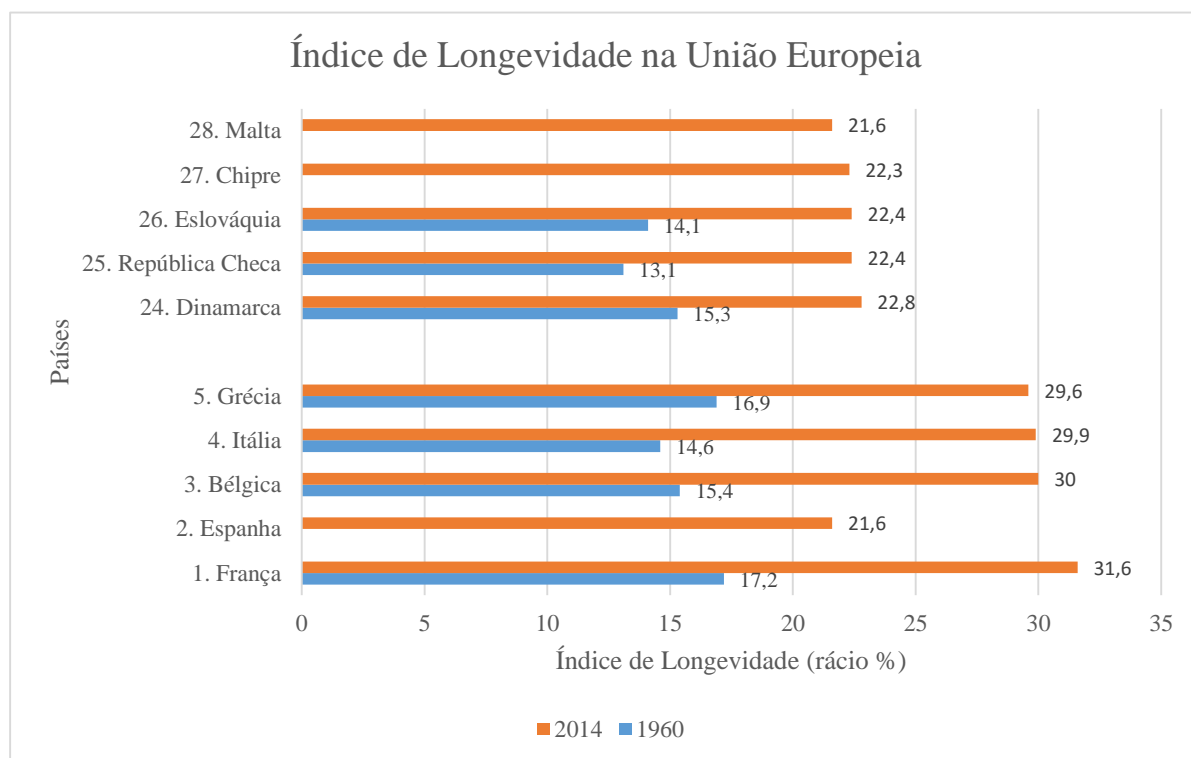
Para ficarmos a conhecer um pouco melhor o panorama da União Europeia, avaliemos a evolução ao longo do tempo, do índice de envelhecimento – relação entre a população idosa e a população jovem, de modo a saber quais os países com mais e menos idosos, no gráfico 9:

**Gráfico 9** – Evolução do índice de envelhecimento nos últimos 50 anos, na União Europeia, indicando os países com maior e menor percentagem. Fonte: PORDATA (69)



E também a evolução do índice de longevidade – relação entre a população mais idosa, com 80 anos ou mais, e a população idosa com 65 anos ou mais, de modo a conhecer quais os países que têm mais e menos idosos, com 80 anos ou mais, no gráfico 10:

**Gráfico 10** – Evolução do índice de longevidade nos últimos 50 anos, na União Europeia, indicando os países com maior e menor percentagem. Fonte: PORDATA (70)



## DISTRIBUIÇÃO EM PORTUGAL

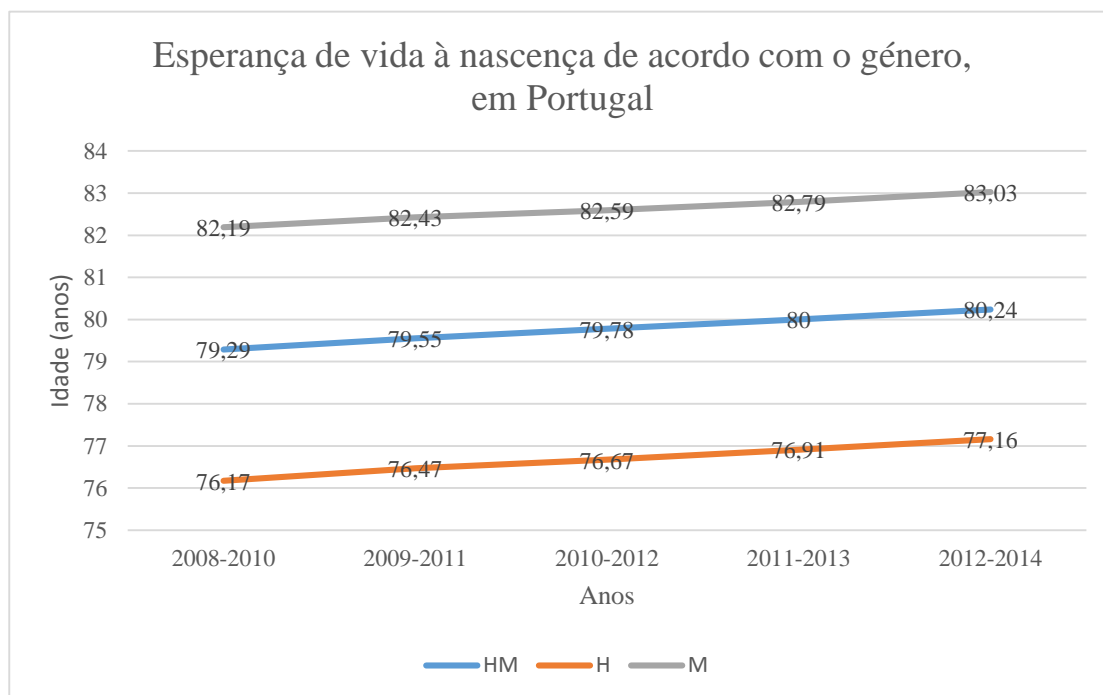
A conjugação do aumento da esperança média de vida associada à diminuição da fecundidade, complementada com a grande emigração das décadas de 1960 e 1970, estão na base do envelhecimento português. As projeções demográficas revelam que este panorama não se irá modificar para breve. Segundo os dados estatísticos do EUROSTAT, três em cada dez pessoas terão 65 anos, ou mais, em 2050 (4).

Em Portugal, tal como a nível mundial, o número de idosos tem vindo a aumentar exponencialmente, verificando-se, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), 43.981 portugueses com 85 anos ou mais em 1970 e em 2014 o número estimado foi de 261.597.

De acordo com o INE, a esperança média de vida da população portuguesa à nascença também tem vindo a aumentar. Entre 2008-2010 era de 79,29 anos e entre 2012-2014 aumentou para os 80,24 anos. Entre os géneros esta também varia, onde as mulheres atualmente vivem

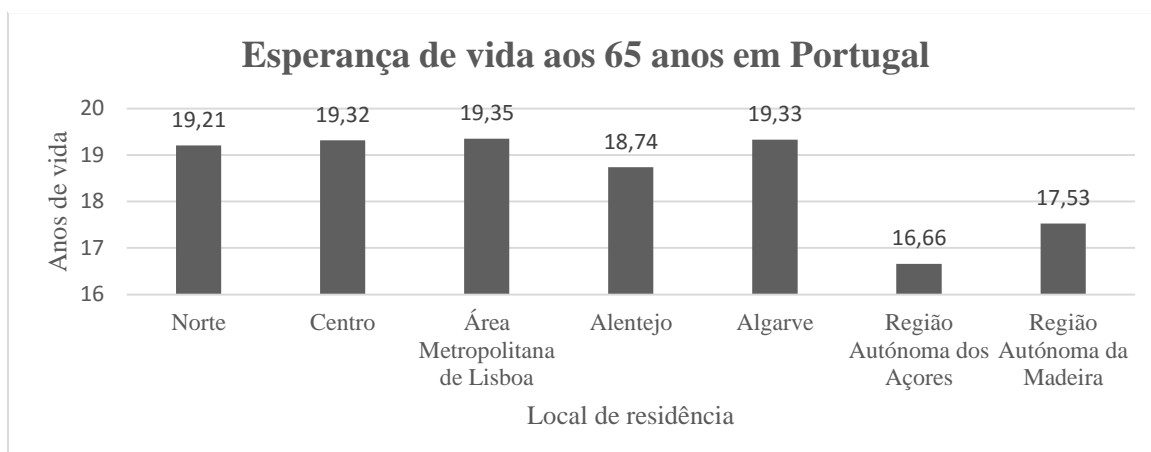
até aos 83,03 anos e os homens até aos 77,16 anos (30). De seguida apresento o gráfico 11, comparando a esperança média de vida à nascença, entre géneros, desde 2008:

**Gráfico 11** – Estimativa da evolução da esperança média de vida à nascença, entre géneros, nos últimos 6 anos, em Portugal. Fonte: INE (30)



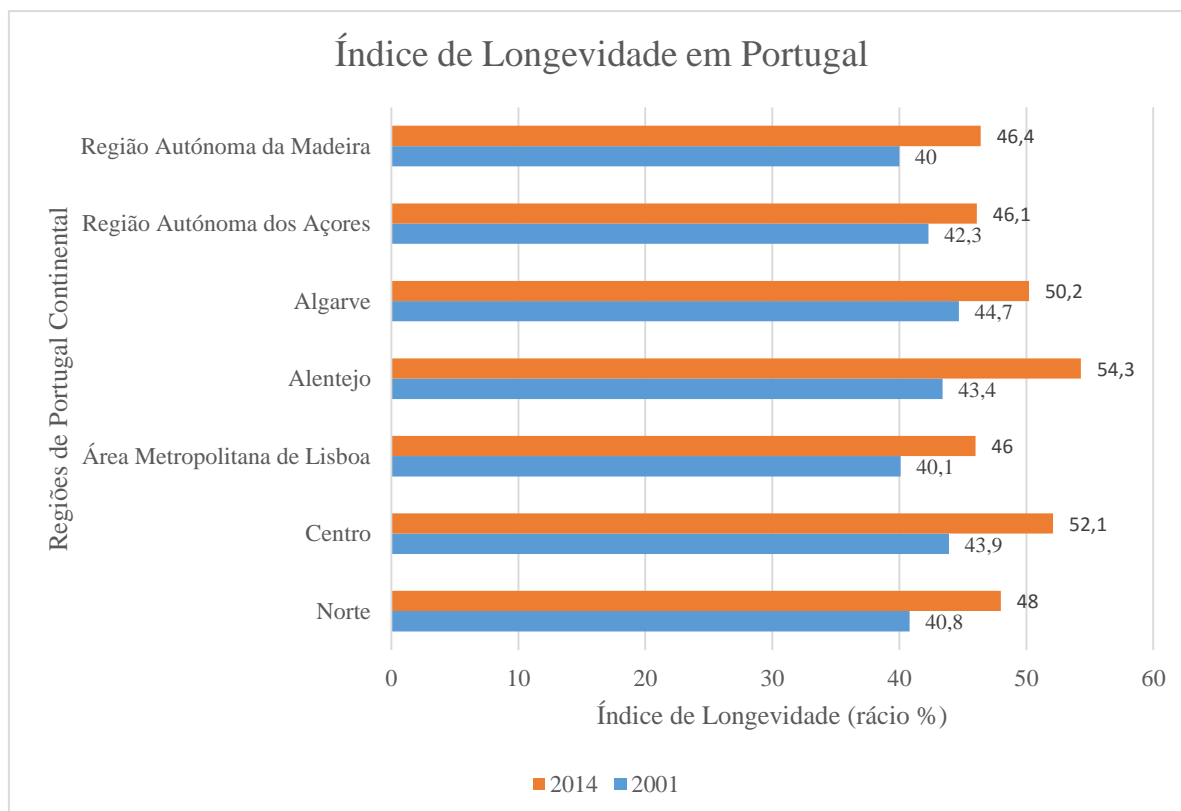
A esperança média de vida aos 65 anos de idade também tem vindo a aumentar, verificando-se que entre 2009-2011 era de 18,75 anos e mais tarde, entre 2013-2015, era de 19,19 anos. Como é expectável, as mulheres têm mais anos pela frente do que os homens, sendo os valores apontados entre 2012-2014 de 20,55 anos para as mulheres e 17,23 anos para os homens (31). A esperança média de vida também varia de acordo com a localização geográfica em Portugal, como visualizamos no gráfico 12:

**Gráfico 12** – Esperança de vida aos 65 anos, em Portugal, consoante o local de residência, entre 2012-2014. Fonte: INE (71)



Indo de encontro aos valores acima apresentados, podemos verificar o índice de longevidade do nosso país, de acordo com a região, no seguinte gráfico 13:

**Gráfico 13** – Evolução do índice de longevidade entre 2001 e 2014, em Portugal. Fonte: PORDATA (72)





Relativamente ao centenário português, após atingir o seu 100º aniversário, a sua esperança média de vida é de 1,15 anos, segundo o INE. Os octogenários têm uma esperança média de vida entre 7,90 a 3,33 anos e os nonagenários entre 3,02 e 1,26 anos (32).

De acordo com os censos de 2011, foram estimados 1526 centenários em Portugal (33).

## **DIFERENÇAS ENTRE GÉNEROS**

As diferenças na saúde de acordo com o género são importantes durante toda a vida, geralmente, com maior morbilidade nas mulheres, mas maior mortalidade nos homens (2,21,34).

As morbilidades crónicas mais frequentemente observadas, nos centenários, são lesões músculo-esqueléticas, patologias digestivas e distúrbios dos sentidos, nomeadamente oculares e auditivos. A frequência de patologias como DM, neoplasias, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e doença cardíaca coronária revelaram serem menos prevalentes nos centenários do que nos doentes com 75 anos ou mais, sugerindo que atingindo o patamar de centenário, a propensão para estas condições seja menor. No entanto, estudos recentes revelaram que, 63% dos homens e 73% das mulheres têm uma ou mais categorias de morbilidade (exceto a demência) e entre 50% a 75% têm uma, ou mais, síndromes geriátricas. Existe, ainda, uma grande porção de centenários que atinge os 100 anos de idade livre de patologias, 37% são homens e 21% mulheres (34).

De seguida apresento as tabelas 4 e 5, comparando os géneros, com as morbilidades e as síndromes geriátricas mais prevalentes num estudo realizado em 11,084 centenários, no Reino Unido:

**Tabela 4** – Percentagem das morbidades mais prevalentes nos centenários, de acordo com o gênero. Adaptado de: Nisha C. Hazra, 2015 (34)

<b>Síndrome</b>	<b>Mulheres (%)</b>	<b>Homens (%)</b>
<i>Depressão</i>	6	3
<i>Demência</i>	12	6
<i>Comprometimento cognitivo ou da memória</i>	5	4
<i>Quedas</i>	30	19
<i>Fraturas</i>	35	14
<i>Mobilidade ou marcha</i>	10	8
<i>Incontinência</i>	11	7
<i>Défice auditiva</i>	30	25
<i>Défice visual</i>	16	12
<i>Confusão ou delírio</i>	12	8
<i>Úlceras de pressão</i>	4	3
<i>Debilidade ou fraqueza</i>	6	4

**Tabela 5** – Percentagem das síndromes mais prevalentes nos centenários, de acordo com o gênero. Adaptado de: Nisha C. Hazra, 2015 (34)

<b>Morbilidade</b>	<b>Mulheres (%)</b>	<b>Homens (%)</b>
<i>Diabetes mellitus</i>	5	6
<i>Doença cardíaca coronária</i>	15	16
<i>Acidente vascular cerebral</i>	9	7
<i>Neoplasias</i>	16	16
<i>Hipertensão arterial</i>	27	16
<i>DPOC</i>	59	44
<i>Artropatias e distúrbios relacionados</i>	44	35
<i>Síndromes da coluna vertebral</i>	21	27
<i>Reumatismo, excluindo a região dorso-lombar</i>	26	34
<i>Patologias digestivas</i>	42	37
<i>Distúrbios do sistema nervoso e sensitivo</i>	63	49
<i>Distúrbios oculares</i>	38	27
- Cataratas	11	7
- Degeneração macular	4	2
<i>Distúrbios auditivos</i>	19	18

São menos os homens, comparativamente com as mulheres, que atingem o 100º aniversário. Porém, os que sobrevivem tendem a ser mais saudáveis, com uma função cognitiva e física melhor, com menos síndromes geriátricas e, muitas vezes, com menos fatores de risco do que as mulheres. Cerca de 30% das mulheres perante 49% dos homens, não experienciou síndromes geriátricas antes dos 100 anos. No entanto, são mais os homens diagnosticados com doenças crônicas que sucumbem antes de atingirem os 100 anos (2,34), como consequência da maior probabilidade que têm de desenvolver patologias neurológicas, alcoolismo e tabagismo (21).

Quanto ao índice de massa corporal (IMC), investigações recentes revelam que 59% dos centenários apresentam valores normais, tanto os homens como as mulheres, 6% são obesos e 11% apresentam valores abaixo do normal. Relativamente às lipoproteínas de alta densidade (HDL), os géneros demonstram valores aproximados, 16% para as mulheres e 14% para os homens. Porém, no que diz respeito ao colesterol total, 53% das mulheres apresentam valores indesejáveis, comparativamente com os 27% dos homens. Avaliando o tabagismo nos centenários, 6% fumam atualmente e 81% foram considerados como não fumadores (34).

Geneticamente falando, existem evidências de que o interferão- $\gamma$  é um marcador inflamatório típico da mulher, como foi demonstrado num estudo realizado em centenários italianos. O mesmo estudo divulgou que possuir o alelo +874A, associado à produção do interferão- $\gamma$ , traduz-se num possibilidade aumentada de atingir uma longevidade mais prolongada. (18).

## FATORES GENÉTICOS

Os investigadores descobriram que, aproximadamente 25% da variação total no tempo de vida humana, pode ser atribuída a fatores genéticos. Condicionantes que surgem na primeira parte da vida de um indivíduo, como o estado socioeconómico do país e a educação, correspondem a outros 25% dessa variabilidade. Circunstâncias na vida adulta e terceira idade, incluindo o estatuto socioeconómico e a assistência médica, podem ser responsáveis pelos restantes 50%. Perante este contexto, o estudo dos descendentes dos centenários, pode ajudar numa melhor identificação da correlação entre o perfil genético e a esperança de um envelhecimento saudável. Estudos anteriores relatam que, a descendência centenária tem vantagens genéticas e imunológicas, que refletem um menor risco de desenvolver as principais doenças relacionadas com a idade (29).

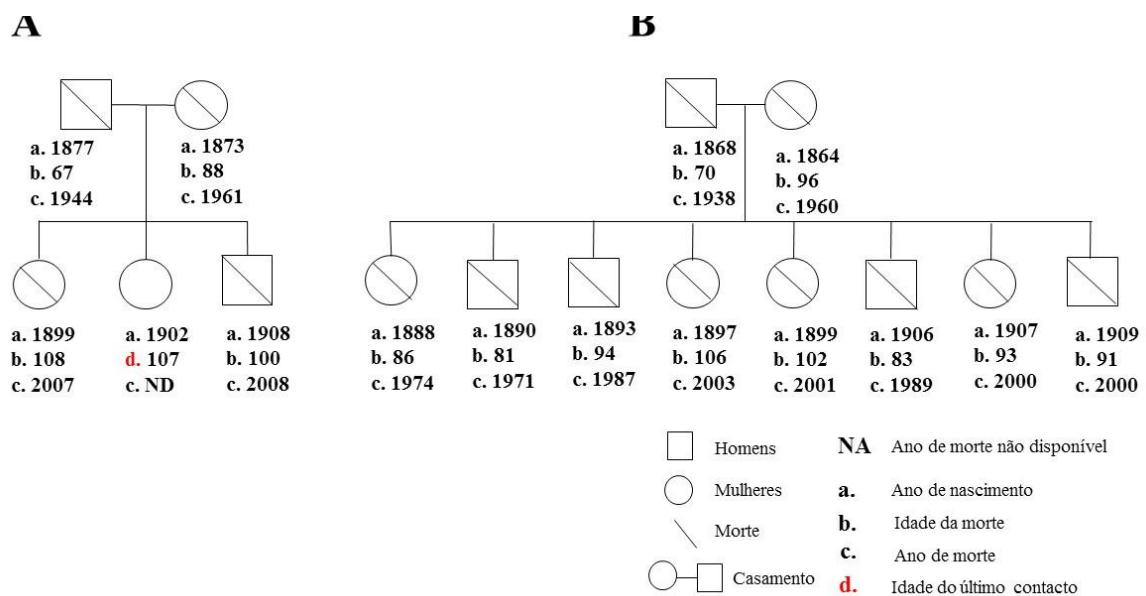
São várias investigações que têm demonstrado uma forte componente familiar para a longevidade extrema. Sugerem também que, a modulação favorável não só dos processos de envelhecimento, mas também a suscetibilidade a doenças, são fortemente herdadas nestas famílias. Assim, supõe-se que exista uma possível capacidade de transmissão, dos centenários para os seus descendentes, de escapar/evitar as principais doenças relacionadas com a idade (7). Particularmente a NECS, revela a importância genética para uma sobrevivência duradoura, com vista a atingir o patamar de centenários, semicentenários ou supercentenários. Defende a presença de numerosos modificadores genéticos com efeitos modestos quando atuam individualmente, mas quando em grupo manifestam uma forte influência (6).

Segundo *Herskind et al., 1996*, estudos realizados em gémeos demonstraram que, 20-30% da capacidade global de viver até meados dos 80 anos é atribuível a uma variação genética. Atualmente sabe-se que, este resultado foi erroneamente usado para indicar a hereditariedade de uma longevidade excepcional pois, de acordo com estudos mais recentes, entende-se que com comportamentos de saúde adequados (como restrição de álcool e tabaco, exercício regular,

vegetarianismo e uma gestão eficaz do *stress*) podemos atingir uma esperança média de vida de, cerca de, 86 anos. Estas conclusões sugerem que um genoma dito “normal”, associado a comportamentos saudáveis, facilitam o atingimento da classe de octogenário, e que as diferenças entre quem falece aos 65, 70 ou 80 anos, podem ser explicadas através da escolha de ter, ou não, hábitos saudáveis (6,18).

Estudos realizados em famílias com irmãos centenários, providenciaram fortes evidências de que a longevidade excecional está associada à família. Já *Perl et al. 1998* havia demonstrado que, a probabilidade de sobrevivência entre irmãos centenários era 4 vezes superior à população em geral (18). Recentemente, a NECS demonstrou que os irmãos dos centenários têm 8 a 17 vezes mais probabilidade de viver até aos 100 anos, comparativamente com aqueles que nascem no mesmo ano que esses mesmos centenários (7,18). Como exemplo destas conclusões, apresento a figura 1.

Figura 1- Exemplo de duas famílias (A e B) com uma longevidade excecional. Adaptado de: Paola Sebastiani, 2012 (6)



A descendência centenária, idosos saudáveis com uma história familiar de longevidade,

pode representar o modelo mais adequado para a compreensão da longevidade excepcional por diversas razões. Em primeiro lugar, eles têm um traço familiar, principalmente, influenciado por fatores genéticos e as condições ambientais. Outra razão é, a possibilidade de obter resultados mais aplicáveis e razoáveis, do que os obtidos nas investigações realizadas em animais de laboratório. Além das diferenças dos genomas, o desenvolvimento e a esperança de vida, a principal diferença entre os seres humanos e animais de laboratório, são a quantidade e qualidade de exposição antigénica. Os organismos laboratoriais típicos são, normalmente, alojados em ambientes artificialmente limpos. Assim, eles são expostos a agentes patogénicos insuficientes, ou mesmo totalmente protegidos deles, exceto por um período limitado de tempo necessário, por razões experimentais. Estes animais são bastante diferentes daqueles que vivem num estado selvagem, sendo estes últimos expostos a uma variedade de diferentes microrganismos, tais como bactérias, vírus e parasitas. Os seres humanos têm um ambiente, embora controlado, não estéril (7,15).

Vários, e comparáveis, estudos epidemiológicos realizados em populações diferentes, como nos judeus Ashkenazi, os americanos de Nova Inglaterra, os japoneses de Okinawa, os islandeses, os Mórmons e os holandeses de Leiden, estabeleceram que a componente genético tem um papel notável em alcançar a longevidade (7,15).

Investigações realizadas em vários grupos, inclusivamente nos acima citados, revelaram que, tal como os centenários, os seus descendentes têm um risco marcadamente diminuído de possuírem doenças cardiovasculares, HTA, DM, osteoporose, neoplasias e patologias da tiróide (7,13,19,35–38). No que diz respeito às raças, a HTA e a DM são muito mais prevalente nos centenários afro-americanos do que nos caucasianos, enquanto que a osteoporose é mais prevalente nesta última raça (21). É importante ter também em atenção que, apesar da HTA ser conhecida como uma condição que leva a múltiplas patologias e incapacidades de órgãos, e até de morte prematura, investigações revelaram que nos mais idosos, uma tensão arterial

ligeiramente elevada é benéfica. A pressão arterial suavemente elevada melhora a perfusão de órgãos, principalmente do cérebro, que naturalmente se agrava com a idade, devido a alterações vasculares típicas. Ou seja, esta ligeira elevação da pressão arterial aparenta ser benéfica, tanto para a função física como cognitiva, dos indivíduos mais idosos (39). Concluíram também que, este grupo de pessoas tem um menor risco de falecer devido a neoplasias, o que leva à constatação que, em idades mais jovens (>70 anos de idade), têm um risco diminuído de lhes ser diagnosticado uma patologia neoplásica. Este risco diminuído foi também demonstrado relativamente ao enfarte agudo do miocárdio (EAM) e AVC. Num estudo apresentado em 2011, verificou-se que a prole dos centenários é menos propícia a ter doenças pulmonares crónicas e doença arterial periférica (7,13,19,35,36,40). Perante estes estudos pode-se concluir que, a descendência centenária tem uma importante vantagem cardiovascular ao longo do tempo, tal como os seus progenitores. A concordância destes dados leva-nos a identificar a existência de possíveis vias genéticas e moleculares, capazes de conferir um perfil cardiovascular protetor nos descendentes, atribuindo-lhes uma longevidade admirável (7,35,40).

Quanto ao perfil lipídico, verificou-se um aumento dos níveis do HDL, uma diminuição dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e dos triglicerídeos (7,15,18,35,38). Um HDL diminuído nos centenários está associado a uma diminuição de albumina plasmática, a um aumento da proteína C reativa (PCR) e da IL-6, bem como a uma disfunção cognitiva. Perante estas associações, foi sugerido que o HDL seja um marcador sensível da fragilidade e de comorbilidades nos idosos mais longevos (18). Outro estudo realizado na ilha de Okinawa (Japão), demonstrou que a autonomia funcional estava diretamente correlacionada com os níveis de albumina (18). Foram pesquisados genes, com o intuito de uma melhor compreensão do perfil lipídico, e foi averiguada uma maior prevalência do gene que codifica a proteína transportadora de éster de colesterol (CETP), tanto nos centenários como na sua prole. Recentemente, apurou-se uma correlação entre esta variante genética e a redução da prevalência

de HTA, bem como a tendência a uma pressão sistólica e diastólica diminuída (7). A apolipoproteína C-III (APOC3) foi encontrada diminuída, associada a níveis baixos de HTA e a uma maior sensibilidade à insulina, sugerindo então que, esta possa ter um efeito protetor perante doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (7,35). A apolipoproteína E (APOE), um ligando para o recetor do LDL, tem três isoformas APOE2, APOE3 e APOE4, que interagem de forma diferente, alterando os níveis de colesterol circulante. A APOE4 é frequentemente associada a um risco cardiovascular aumentado e, também, de doença de Alzheimer (19,20,35,41), enquanto que a APOE2 parece ser protetora destas patologias (35).

Foi estimado que aproximadamente 50% das pessoas com 85 anos, ou mais, desenvolve a doença de Alzheimer (13,20). No entanto, a prole dos centenários, segundo estudos mais recentes, quando desenvolvem demência ou doença de Alzheimer, fazem-no em idades, significativamente, mais avançadas do que a restante população, revelando uma diminuída taxa de declínio da memória (7,19). Observaram-se também, melhores desempenhos ao nível das tarefas que requeriam atenção, memória e o processamento de semântica. Portanto, fatores associados à longevidade podem proteger contra a demência e a doença de Alzheimer. Estas conclusões não são explicadas através de fatores demográficos ou médicos (7). Sendo do conhecimento científico que a APOE está associada a um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer (13,19,35), foi verificado que se encontra diminuída nos centenários (13,19). Os descendentes dos centenários têm 30% menos probabilidade de serem portadores de um alelo, que provoca um desequilíbrio da APOE e que leva ao desenvolvimento desta patologia (19). Outras investigações demonstraram também que, o risco de desenvolver a doença de Alzheimer está aumentada em pessoas com personalidades em que prevalecem o distúrbio neurótico, traços de ansiedade e vulnerabilidade (42).

Relativamente ao perfil imunológico, a imunossenescência – declínio do sistema imunitário que acompanha o envelhecimento – nos centenários é diferente. Estes partilham



parâmetros imunológicos típicos dos jovens e outras características típicas dos mais velhos. O número de células *natural killer* e a sua atividade, nos centenários, está bem preservada tal como nos jovens, comparando com os mais velhos. Em contraste, um decréscimo dos linfócitos B e das células T *naive*, um aumento das células T CD28 citotóxicas, uma expansão de células T de memória e uma diminuição do repertório de células T, também caracterizam os centenários, sendo estas alterações típicas da imunossenescência. Além destas modificações típicas, não apresentam auto-anticorpos específicos de órgão que são, muitas vezes, visíveis nos indivíduos mais idosos e apresentam alguns sinais de resposta inflamatória, mas controlada, o que leva a uma diminuição do risco de doenças relacionadas com a idade major (2,7,43).

Estudos mais recentes demonstraram que, as células B da população centenária são mais semelhantes aos indivíduos mais jovens, quando comparados com os idosos saudáveis. Tal como a população mais jovem, os centenários são caracterizados por um aumento das células B *naive*. Este achado é uma observação notável, uma vez que a capacidade de a medula óssea gerar células B é, naturalmente, prejudicada com o avançar da idade. Analisando a concentração de imunoglobulina M, foram descobertos níveis mais elevados nos centenários do que na restante população controlo. Perante estes resultados, supõe-se que os centenários se comportem como indivíduos jovens, permitindo-lhes evitar novas infeções (7,18,43).

A inflamação, desencadeada por estímulos e agentes, tais como a infeção e lesão de tecidos, é definida como uma ampla variedade adaptativa a processos fisiológicos e patológicos com a finalidade de evitar a infeção, reparar os danos e restaurar o organismo, de modo a obter o estado normal de homeostase. A inflamação está envolvida na patogénese de vários distúrbios relacionados com a idade, como a aterosclerose (18,35), a doença de Alzheimer, osteoporose, e no aumento do risco da mortalidade (18). Alguns estudos demonstraram que, uma exposição individual a infeções, no passado, poderia levar a inflamações crónicas que, por sua vez, aumentariam o risco de EAM, insuficiência cardíaca e neoplasias (29,35).

Evidências explicam que, as citocinas são fatores chave na manutenção da homeostase linfocítica. Não só determinam se ocorre uma resposta após uma agressão imunológica, como também podem determinar a natureza da resposta: citotóxica, humoral, mediada por células ou alérgica (18,43). Em oposição, podem causar incapacidade de resposta e supressão imune ativa (18).

Em 2000, Franceschi *et. al* (2000), um perito no campo da pesquisa do envelhecimento, afirmou que, o envelhecimento é controlado indiretamente por uma rede de mecanismos de defesa celulares e moleculares, como mecanismos de reparação de ADN, apoptose, o sistema imunitário e neuroendócrino. Todos estes mecanismos definem o aumento progressivo do estado pró-inflamatório que, adicionados à diminuição da capacidade de lidar com vários fatores de *stress* fisiológico, químico e de agentes biológicos, constituem uma das principais características do envelhecimento. Franceschi afirma também que, “uma forte resposta inflamatória é uma vantagem antes dos 50 anos, mas torna-se prejudicial numa fase mais tardia da vida” (18).

A variação nas sequências de determinados genes de citocinas, como a IL-6, IL-10 e o interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), influenciam o envelhecimento e uma longevidade bem-sucedida. O perito do envelhecimento acima supracitado (Franceschi *et al.*2007), descobriu que os centenários são caracterizados por níveis baixos de IL-6, uma citocina pró-inflamatória, e níveis elevados da citocina anti-inflamatória IL-10. Verificou também que, os centenários exibem elevados níveis de agentes anti-inflamatórios como IL1-Ra (receptor antagonista) e de fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) que, provavelmente, neutralizam o efeito das citocinas pró-inflamatórias (7,18,35). Ensaios verificaram também que, níveis elevados do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) nos centenários, estavam associados a doença de Alzheimer e aterosclerose (18).

Uma estreita relação entre o comprimento dos telómeros e o tempo de vida dos seres humanos, incluindo os com uma elevada esperança média de vida, já foi relatado. Tanto nos centenários, como nos seus descendentes, foi demonstrado que apresentam telómeros, significativamente, mais compridos do que nos grupos de controlo (7,10,18,44). Telómeros mais curtos estão associados a doenças típicas da idade como HTA, síndrome metabólica e demência. Telómeros mais longos significam uma menor prevalência das patologias acima citadas, bem como da DM tipo 2, um melhor perfil lipídico e uma função cognitiva mais competente. Estes dados sugerem que, tanto o comprimento dos telómeros como as variantes nos genes da telomerase, podem ter uma influência cumulativa de uma menor prevalência de doença nos centenários e na sua prole (7). No entanto, e apesar destes dados, investigações realizadas em indivíduos mais idosos, provenientes da Dinamarca e Japão, não demonstraram uma associação relevante (10). Outros estudos, envolvendo o ADN mitocondrial, foram realizados mas sem conclusões consistentes, devido à variação que existe entre as diferentes nacionalidades (7).

As interações ambientais que a microbiota intestinal do centenário sofre, podem ser geneticamente determinadas através da qualidade da alimentação que é ingerida e a atividade das enzimas digestivas, sais biliares, e por aí em diante. Alterações da microbiota intestinal têm sido associadas a várias patologias, como eczema atópico e alergias, pelo que são fundamentais nos processos imunológicos e contra agentes patogénicos. Além disso, elas influenciam o balanço energético do organismo, pelo que a flora intestinal tem um papel fundamental na fisiopatologia da obesidade, um fator de risco conhecido (18,45).

A epigenética, que estuda as mudanças nas funções dos genes, mas sem alterar as sequências de base da molécula do ADN, demonstra-nos as alterações hereditárias na prole dos centenários como a metilação do ADN, a modificação de histonas e a expressão do microRNA (miRNA). Os estudos epigenéticos são vistos como uma ponte entre a genética e o meio

ambiente, e podem explicar alguns aspetos do envelhecimento e da longevidade, relacionando-se com o estado cognitivo, aptidão física e com todas as causas de mortalidade em populações idosas (10,29). Criou-se recentemente o conceito “*epigenetic clock*”, sendo este um importante marcador biológico pois aplica-se à maioria dos tecidos do organismo humano, determina a idade cronológica precisa e correlaciona-se com medidas de aptidão física e cognitiva nos idosos. Revelou-se útil também para a deteção dos efeitos no envelhecimento acelerado, causado pela obesidade, Síndrome de Down e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Este conceito demonstra que o cerebelo envelhece mais lentamente do que as outras regiões do cérebro. Estudos recentes investigaram as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e concluíram que, os descendentes dos semicentenários têm uma taxa de envelhecimento epigenético intrínseco inferior nas PBMC, observando-se uma diminuição da metilação do ADN relacionada com a idade e um atraso deste processo, nesses mesmos descendentes. Este achado poderia explicar o porquê de os semicentenários estudados terem uma aparência mais jovem do que o que se esperava, de acordo com a idade cronológica dos mesmos (10).

Enquanto que a percentagem da população centenária tem vindo a aumentar nos últimos 10 anos, a taxa de supercentenários manteve-se estável. Especula-se que as razões para este evento sejam as variações genéticas específicas, e muito raras, necessárias para atingir essas idades. Para complicar os factos, estas assinaturas diferem de acordo com a etnia e raça, e com a exposição a fatores ambientais específicos e, portanto, a definição de excecionalidade irá variar dentro destes contextos (6).

Quanto mais avançada a idade, maior a homogeneidade entre os indivíduos. Aliando essa homogeneidade às descobertas genéticas, a promessa de conclusões mais viáveis e concretas sobre como retardar o envelhecimento e adiar/escapar a doenças relacionadas com a idade, é uma realidade cada vez mais próxima (6).

## **HÁBITOS E FATORES AMBIENTAIS**

O aumento da capacidade de alcançar os 100 anos de idade nos países industrializados, ao longo dos últimos 150 anos, reflete a melhoria na dieta e a reduzida exposição à infecção e inflamação, verificadas na sociedade em geral.

Os fatores de vida modificáveis, como a dieta e a nutrição, são muito importantes para alcançar um prolongamento do tempo de saúde. Apesar de alguns estudos defenderem que a menor prevalência de doenças nos centenários não dependa do estilo de vida, mas se deva, somente, aos fatores genéticos típicos de determinadas famílias (44), existem evidências crescentes de que é possível melhorar a qualidade de vida e retardar o envelhecimento cardiovascular dos idosos. Acolhendo estilos de vida saudáveis através da dieta, atividade física e cessação tabágica, pouco consumo de álcool e um IMC normal a baixo, esta meta poderá ser atingida. A maioria dos centenários seguiu estilos de vida exemplares, nos padrões anteriormente citados (35,46).

### **1. TABAGISMO**

O tabagismo não é totalmente incompatível, apesar de muito raro, com o atingimento de idades avançadas, mas os centenários que nunca fumaram apresentam um índice elevado de benefícios, no que diz respeito à qualidade de vida e à mortalidade. A suspensão do tabaco, mesmo em idades mais avançadas, é acompanhada por um aumento da sobrevivência, devido à redução dos danos biológicos induzidos pelo fumo do tabaco. Em estudos *in vitro*, observaram-se os efeitos diretos do fumo nas células, promovendo um aceleração da senescência celular, diretamente através da formação de radicais livres e indiretamente através de um favorecimento no desenvolvimento de determinadas patologias, em que o tabaco é conhecido como um factor de risco. O consumo de cigarros e a longevidade estão em extremos opostos (35,47–49), apesar de exemplos excepcionais como os nonagenários chineses que

mantêm hábitos tabágicos e alcoólicos, ambos moderados, ao longo de todas as suas vidas, associados aos hábitos culturais típicos do país (50).

## **2. DIETA**

A dieta de cinco populações com uma longevidade extrema foi rotulada como “*Blue Zones*”: Okinawa, no Japão; Sardenha, em Itália; Loma Linda, na Califórnia; Península de Nicoya, na Costa Rica e Ikaria, na Grécia, são localizações com uma elevada prevalência de centenários, cuja base da dieta são os vegetais, fruta, legumes, grãos integrais e reduzida gordura saturada (51). A favor de uma dieta como modulador da longevidade, a *Elderly Prospective Cohort Study* identificou uma mortalidade global reduzida entre os idosos que consomem uma dieta mediterrânica modificada, na qual os ácidos gordos saturados são substituídos por monosaturados (29,35), rica em alimentos antioxidantes como azeite, vegetais frescos, fruta e vinho, em quantidades moderadas. As zonas de Sardenha e Sicília, duas ilhas italianas, caracterizadas por uma longevidade masculina bastante acentuada, recorrem a este tipo de regime alimentar. A dieta tradicional mediterrânica contém alimentos de baixo índice glicémico e está associado a baixas taxas de mortalidade, naquelas que são as causas mais comuns de morte entre os mais idosos, em cerca de 50% (29,35,51–53). No que diz respeito aos centenários japoneses, nomeadamente de Okinawa, as suas dietas tradicionais fornecem 90% das calorias através de hidratos de carbono vegetais, ou seja, baixas em calorias, mas nutricionalmente muito ricas, nomeadamente em vitaminas e minerais (15,29,53). Esta população, que tem uma das maiores concentrações de centenários a nível mundial e detém perfis baixos de colesterol e risco cardiovascular, nunca desenvolveu um gosto por sal, daí o seu uso ser em quantidades mínimas, baseando-se numa alimentação rica em peixe e vegetais, níveis moderados de ingestão de álcool (15,35,49,53) e baixos níveis de consumo de produtos animais (54). A principal interação dietética, capaz de atrasar o envelhecimento e as doenças a si associadas, tendo sido testada em modelos animais, é a restrição calórica, e como exemplo

típico disso temos a população de Okinawa (15,16,29,51). Se a restrição calórica aumenta a esperança média ou máxima de vida, ou se promove uma fisiologia mais jovem nos indivíduos com idades mais avançadas, ainda não é totalmente provado. No entanto, evidências epidemiológicas disponíveis indicam que, esta restrição pode contribuir para uma extensão de vida e também na redução de doenças crónicas associadas à idade, como verificado na população anteriormente citada (55). Como reflexo desta restrição calórica temos o facto de serem não-obesos e de baixa estatura (54). Uma via semelhante à restrição alimentar, é observada através da proteína alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR). No entanto, têm sido escassos os detalhes de como exerce controlo no tempo de vida e ainda não são totalmente compreendidos os seus efeitos anti-envelhecimento. Recentemente, foi demonstrado que a rapamicina inverte o fenótipo das células da síndrome Hutchinson-Gilford ou progeria, uma doença genética letal que reproduz um rápido envelhecimento (51).

Investigações demonstram que, as comunidades centenárias tendem a consumir mais 20-30% de carotenóides, vitamina A (35) e fitoquímicos (29), presentes nos vegetais. Um estudo americano demonstrou que os centenários que preferem um consumo de produtos lácteos têm um aumento da taxa de sobrevivência, comparativamente com aqueles cujos padrões alimentares indicaram uma preferência por vegetais, cereais ou bebidas (54).

As diferenças nos hábitos alimentares de centenários refletem os padrões culturais da região em estudo como, por exemplo, os japoneses comem menos carne, enquanto que os centenários do sudeste dos EUA consomem mais leite integral, batata doce e legumes verdes, mas menos peixe e menos refrigerantes. Estes achados levam-nos a concluir que as preferências dos centenários refletem os seus padrões culturais, diferenciando-se entre si (54).

## **2.1. SIRTUÍNAS**

As sirtuínas (SIRT) são genes ativados pela restrição calórica, com 7 isoformas identificadas. Têm inúmeras funções na regulação de processos fisiológicos e celulares, como a resposta ao *stress*, sobrevivência celular, processos de envelhecimento, entre outros. Também exerce funções na regulação de patologias relacionadas com a idade como a DM, neoplasias, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e inflamatórias crônicas (16,51,56). A obesidade, que não se verifica na maioria dos centenários, reduz a expressão da SIRT1, a isoforma expressa no Homem (56).

Alguns dos ativadores das sirtuínas estão presentes na dieta dos centenários, como o resveratrol presente no vinho tinto e os fitoquímicos presentes nos vegetais (16,51,56) No entanto, a sua inibição é verificada em algumas neoplasias, formulando a hipótese de que esta inibição possa suprimir a proliferação cancerígena (41,56).

## **2.2. VITAMINA B12**

Um aporte diminuído de vitamina B12 é verificado em cerca 10-15% dos idosos, associado a distúrbios hematológicos e neurológicos, nomeadamente distúrbios sensitivos nas extremidades, ataxia da marcha, comprometimento cognitivo, alterações de humor e anemia. Os fatores de risco incluem condições de saúde, nomeadamente a gastrite atrófica – a maior causa para a deficiência de vitamina B12, condições alimentares e relacionadas com a idade. Nos centenários, verificou-se uma maior deficiência de vitamina B12, aproximadamente 35% comparativamente com os 23% avaliado nos octogenários, num estudo realizado na Geórgia, EUA (54,57,58). Verificou-se que os idosos da Coreia do Sul, ao contrário dos restantes idosos estudados, têm valores relativamente positivos, mesmo com o pouco consumo de produtos derivados de animais, pois a dieta que ingerem à base de plantas, como soja e algas, proporciona-lhes uma quantidade considerável destes nutrientes (59).



### **2.3. FOLATO E HOMOCISTEÍNA**

Quanto ao folato e a homocisteína têm sido implicados como fatores de risco independentes para doença cardiovascular, disfunção cognitiva, demência, doença de Alzheimer e depressão. Além disso, tem sido sugerido que uma idade avançada e doenças como o Alzheimer, possam aumentar a necessidade de folato, pelo que os centenários portadores desta última patologia, demonstraram índices inferiores de folato comparativamente com os centenários não portadores da doença de Alzheimer. Em estudos realizados, verificaram-se valores inferiores de folato nos centenários, comparativamente com os grupos controlo (54,57). Vários estudos revelarem níveis elevados de homocisteína nos centenários, e também em fumadores. A hiperhomocisteinémia é um fator de risco para aterosclerose. O facto de os centenários terem os valores de homocisteína elevados, mas um baixo risco de eventos ateroscleróticos, tem levado a cabo inúmeras investigações, ainda sem conclusões viáveis. Tem sido sugerido, somente, que exista um mecanismo protetor, talvez genético, que permita a longevidade extrema, apesar dos valores elevados de homocisteína que os centenários apresentam (47,54,58).

### **2.4. VITAMINA D**

A vitamina D tem sido associada a condições crónicas como osteoporose, quedas, doenças cardiovasculares, algumas neoplasias, doenças autoimunes e outras condições relacionadas com a idade. Os fatores de risco para uma diminuição da síntese desta vitamina são a exposição limitada ao sol e a baixa ingestão de alimentos com a mesma. Particularmente os idosos, encontram-se em maior risco de adquirir uma deficiência da vitamina D devido à diminuição da produção de precursores de vitamina D na pele e também devido à limitada exposição solar que estes têm. Por exemplo, a fraca mobilidade, condições meteorológicas ou o local de residência, podem justificar este défice. A elevada prevalência da doença renal crónica justifica também, a elevada prevalência de défice funcional da vitamina D. Os

indivíduos com uma pigmentação mais escura têm um risco aumentado de adquirir esta deficiência. Estudos realizados na Geórgia (EUA), revelaram uma prevalência elevada de insuficiência da vitamina D em centenários, comparativamente com os octogenários. Outras investigações realizadas em Tóquio (Japão), demonstraram associações a fraturas da anca, a um desempenho físico diminuído e a uma reduzida ingestão de peixe gordo (54,60,61). A insuficiência de vitamina D está, também, associada a uma maior probabilidade de adquirir alterações cognitivas e depressão (60).

### **3. ATIVIDADE FÍSICA**

A atividade física tem um papel fulcral no trajeto que é necessário seguir, tendo em vista a longevidade (35,48). Este hábito confere proteção de várias causas de morte muito prevalentes na população, como patologias cardiovasculares e neoplásicas (35). Nos centenários as causas de morte mais prevalentes são a pneumonia e síndrome da fragilidade (14,23) e nos supercentenários a causa é a osteoporose (14). Os centenários mantiveram atividade física regular ao longo de toda a sua vida, mesmo numa fase mais tardia. Relaciona-se também com: citocinas anti-inflamatórias; preservação da massa magra, nomeadamente massa muscular; intrinsecamente, com a manutenção da condição física, levando a menores índices de dependência e a melhor desempenho funcional. Associando este fator a uma dieta adequada, pode desempenhar um papel protetor contra a sarcopenia.

### **4. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL**

O IMC é frequentemente utilizado para avaliar o estado nutricional. Um IMC baixo, ou seja, baixo peso, está associado a um risco aumentado de condições de saúde crónicas e não necessariamente associado a mortalidade, em idades avançadas. O IMC é dependente da etnicidade e, nos centenários, é tipicamente mais baixo do que os controlos, tendo tendência a diminuir após atingirem esta idade. Num estudo realizado nos EUA, os afro-americanos tinham

um IMC mais elevado do que a média dos centenários, que foi associado a uma baixa ingestão de frutas e vegetais (48,50,54) Apesar de ser o método de avaliação mais usado, este não é o indicador mais fidedigno de obesidade, no que diz respeito aos mais idosos, devido à perda desproporcional da massa magra que estes sofrem (50).

**Tabela 6** – Tabela resumo dos fatores associados à longevidade dos centenários, abordados anteriormente.

<b>NUTRICIONAIS</b>	<b>GENÉTICOS</b>	<b>DEMOGRÁFICOS</b>
Dieta mediterrânea	↓ HTA	<b>MUNDIAL</b> – 451.000 centenários
Vegetais, fruta, legumes	↓ DM	• ↑↑↑ EUA
↓↓ Álcool	↓ Osteoporose	• ↑↑ Japão
Alimentos antioxidantes	↓ Neoplasias	• ↑ China
↓↓↓ Sal	↓ Patologias da tiróide	• Prevalência no continente Asiático
↑ Peixe	↓ doenças cardiovasculares	<b>EUROPA</b>
Restrição calórica	↓ AVC	• ↑↑↑ Itália
↑ Produtos lácteos	↓ Doenças pulmonares crónicas	• ↑↑ França
↑ Batata doce	↓ Doença arterial periférica	• ↑ Reino Unido e Alemanha
↑ Sirtuínas	↑ HDL e ↓ LDL	• Prevalência na Europa Ocidental – 43.000 centenários
↑ Vitamina B12	↓ Triglicerídeos	<b>PORTUGAL</b> – 1526 centenários
↓ Folato e ↑ Homocisteína	↑ CETP	
↓ Vitamina D	↓ APOC3	
Atividade física regular	↓ APOE	
↓ IMC	↑ Células <i>natural killer</i>	
Restrição tabágica	↑ Células B <i>naive</i>	
↓ Índice glicémico	↑ IgM	
	↓ IL-6	
	↑ IL-10	
	↑ IL-1Ra	
	↑ TGF-β	
	↑ TNFα	
	Telómeros longos	
	↓ Metilação do ADN	
	↓ Envelhecimento nas PBMC	
	Alterações: - microbiota intestinal - histonas - expressão do microRNA	
	↑ ♀	
	↓ disfunção cognitiva	

## OUTROS FATORES

- **STRESS OXIDATIVO**

O *stress* oxidativo resulta de um excesso na produção de espécies reativas de oxigênio que podem desempenhar um papel no envelhecimento e no desenvolvimento de DM, alguns tipos de neoplasias e outras doenças crônicas. É um processo deletério que resulta em danos nos componentes celulares essenciais tais como o ADN, os lípidos e as proteínas (54).

Os seus efeitos são contrariados através de vários sistemas de defesa antioxidante enzimática e não enzimática, com a vitamina A, vitamina C, vitamina E e os carotenóides, que servem de importantes componentes nas defesas não enzimáticas primárias. Uma diminuição destas últimas defesas, particularmente da vitamina A e E, tem sido observada no envelhecimento (35,54,58,62).

Nas investigações realizadas, verificou-se uma diminuição dos níveis da vitamina A e E no plasma dos nonagenários, mas níveis significativamente elevados destas vitaminas antioxidantes nos centenários. Estes achados sugeriram que a preservação dos níveis normais e uma forte correlação entre estas vitaminas, podem proteger os centenários contra o *stress* oxidativo e, portanto, contribuir para a sua extrema longevidade (54).

Apoiando esta teoria, a dieta tradicional dos habitantes de Okinawa, inclui uma elevada ingestão de antioxidantes como batata doce, que têm um alto teor de vitamina A e C (15,54). Esta população tem também um consumo abundante em alimentos como grãos de soja, tofu e feijão, papaia, legumes de folhas verdes, tudo alimentos ricos em vitamina E (62). Por outro lado, os níveis plasmáticos de vitamina A e E não foram tão elevados nos centenários de Sardenha, como foi observado para outras três regiões de Itália. Esta última descoberta sugere que, o elevado estado antioxidante é apenas um dos muitos mecanismos envolvidos na promoção de uma longevidade extrema (54).

Os lípidos, o principal componente das membranas celulares, estão em estreita proximidade com as mitocôndrias – as principais fontes de radicais livres endógenos – e são os principais alvos do dano oxidativo. Com o natural envelhecimento humano, este dano é observado através de um aumento progressivo dos produtos de peroxidação dos lípidos (58,62). Num estudo japonês, em que o peróxido lipídico, um dos principais derivados dos radicais livres, foi medido nos centenários e em septuagenários de controlo, e o nível do referido produto foi significativamente menor nos centenários (29,35,62). Como tal, a peroxidação lipídica pode ser uma importante chave para mediar os processos de envelhecimento (62).

Nos idosos, um nível baixo de carotenóides séricos está associado a fragilidade, principalmente nas mulheres. Tanto os níveis dos carotenóides como da vitamina E, desempenham um papel na deterioração cognitiva (54).

Outras pesquisas demonstraram que, o *stress* oxidativo é o promotor de uma série de alterações progressivas e irreversíveis na parede arterial, adquirindo disfunção endotelial que promove a inflamação e acaba desenvolvendo aterosclerose (35).

#### • **PATOLOGIA NEOPLÁSICA**

Cerca de 4% dos centenários morrem devido a neoplasias (11). Com o aumento da prevalência dos centenários, é necessário saber também quais são as neoplasias que mais afetam esta classe.

Nos Estados Unidos da América, apesar da segunda causa de morte do país serem as neoplasias, somente 4% dos centenários morrem desta causa. Estudos revelaram também que os centenários são os que apresentam menor taxa de mortalidade por metástases neoplásicas. Este achado é bastante surpreendente visto que, universalmente, com o aumento da idade, o risco de cancro aumenta paralelamente com o aumento da idade (11,35,40).

O número de centenários com o diagnóstico de cancro aumentou em 1973. Esta situação pode refletir um aumento da sua incidência, como o verificado na restante população em geral, ou pode ser o resultado do avanço nos métodos de diagnóstico (11).

Ao contrário do que é observado na população em geral, o número de casos de neoplasia nos centenários diminui com o aumento da idade. Segundo os investigadores, pode dever-se a uma predisposição genética que “iluda” ou dificulte o desenvolvimento do cancro. Propõe-se que estes centenários possam beneficiar de variações que os protejam do desenvolvimento do cancro ou que sejam deficientes em certas variantes genéticas que, normalmente, elevam a probabilidade de vir a desenvolvê-lo. É também proposto que, o facto de se realizarem menos testes invasivos nesta faixa etária, como biópsias para confirmação de neoplasias, leve a um menor achado destas doenças, devido aos riscos que estes procedimentos acarretam (11).

As neoplasias mais encontradas nos centenários foram a neoplasia da mama, próstata, pulmão, colorretal e neoplasias do sistema urinário.

Quanto à mortalidade da população centenária, varia de acordo com o género, a raça e, claro, a patologia neoplásica. Os homens perecem mais devido ao carcinoma colorretal, seguido pelo carcinoma do pulmão e carcinoma do sistema urinário. Nas mulheres, o carcinoma que causa mais óbitos é o carcinoma do pulmão, seguido pelo carcinoma do sistema urinário e depois carcinoma colorretal. Comparando ambos os géneros, o carcinoma colorretal nos homens é o que tem uma taxa de mortalidade significativamente maior, o que leva a que tenham uma menor taxa de sobrevivência relativamente às mulheres e que, a sobrevivência destas, a longo prazo, é maior perante este tumor. Tanto o carcinoma do sistema urinário como o carcinoma do pulmão revelaram sobrevivência idêntica, quando comparando os géneros (11).

A mortalidade na população centenária pode ser influenciada pelo facto de a maioria dos tumores avançarem para estadios mais avançados, tornando-os difíceis de tratar. A cirurgia, normalmente, não é opção devido às múltiplas comorbilidades que os centenários

habitualmente têm e que tornam os procedimentos cirúrgicos mais difíceis de executar, e levam a uma maior probabilidade de complicações pós-operatórias. Por estas razões, os cirurgiões optam por tratamentos menos agressivos, mas com pior prognóstico (11).

A incidência destes cancros pode estar relacionada com a sua evolução lenta. O facto dos centenários viverem mais tempo, leva a que haja mais tempo para estes tumores se manifestarem (11).

- **SAÚDE ORAL**

Uma má saúde oral está associada a doenças relacionadas com a idade como patologias cardiovasculares e DM tipo 2. Dado que os centenários e a sua descendência detêm a capacidade de atrasar ou escapar a doenças “típicas” da idade, foram realizados estudos sustentados na hipótese de que a saúde oral dos centenários, e da sua descendência, seria melhor do que a população em geral, com o intuito de ajudar na compreensão dos fatores que beneficiam os centenários (63).

A saúde oral está definida como uma condição da cavidade oral que permite ao indivíduo alimentar-se, comunicar, socializar, encontrar-se livre de dor, doença e constrangimento social. A saúde oral funcional é determinada pela capacidade de se alimentar e comunicar e por isso é uma componente vital para o bem-estar geral (63).

A retenção natural da dentição ao longo dos anos é um indicador de uma boa saúde oral. Nos últimos 40 anos observou-se um decréscimo na taxa de edêntulos (perda dentária completa) com idades entre os 65-74 anos de idade nos EUA, correspondente a 45% em 1971-74 para 21% em 1988-1994. É de esperar que a taxa de edêntulos continue a diminuir, devido à intervenção educacional e ambiental que tem sido introduzida. O papel do médico dentista nesta diminuição tem sido muito importante, acima de tudo na prevenção. A tomada de consciência da população e o aumento da educação, são também fatores a favor (63).



A associação entre uma saúde oral incompetente e doenças sistêmicas é do conhecimento científico, bem como a associação entre a doença periodontal, aterosclerose e doença cardiovascular. Tanto a doença periodontal, como a aterosclerose e o AVC têm o mesmo número de fatores de risco como a idade avançada, o tabagismo, a DM e a inacessibilidade aos cuidados de saúde. Apesar destas observações, a *American Heart Association's* conclui que, não existem evidências suficientes que suportem a relação entre a doença periodontal e a aterosclerose (63).

Estudos mais recentes demonstram que, a taxa de edêntulos nos centenários era de 36,5%. Os descendentes dos centenários revelaram que tinham toda ou mais de metade da dentição, comparativamente com a restante população da sua faixa etária. Tinham também uma menor taxa de edêntulos e usavam menos próteses dentárias. Verificou-se também que estes descendentes tinham menores taxas de HTA, DM, EAM e AVC. A maior percentagem de edêntulos nos centenários verificou-se naqueles cujo os cuidados preventivos de saúde oral eram menores durante a infância, manifestando as repercussões na meia idade (63).

Estes achados vão ao encontro de estudos anteriores que revelaram que, os descendentes dos centenários, tal como os centenários, têm uma taxa reduzida de doenças relacionadas com a idade.

Através destas conclusões, criam-se algumas hipóteses questionando se, intervenções com o objetivo de promover e melhorar a saúde oral, possam aumentar a esperança média de vida e diminuir condições relacionadas com a idade, como a função cognitiva (estudos, ainda não realizados em centenários, revelaram uma associação entre medidas de saúde oral e a decadência cognitiva). Uma hipótese popular, mas que ainda não foi comprovada, é a de que a gengivite é uma inflamação crónica e que os marcadores que acompanham a inflamação, tais como as citocinas e as interleucinas, potenciam a aterosclerose (63).

Apesar de vários estudos já realizados proporem que uma boa saúde oral pode ser um bom marcador de saúde sistêmica, devido à associação entre patologias gengivais e patologias cardiovasculares e cerebrais, ainda têm de ser realizados mais estudos para comprovar esta hipótese. As conclusões adquiridas, foram independentes de fatores de risco como o tabagismo e o nível de pobreza (63).

- **HISTÓRIA CONJUGAL**

Há muito tempo que se especula sobre o tão aclamado efeito protetor do casamento.

O estado civil e a vida conjugal são importantes preditores de mortalidade na população com 45 anos e mais velhos. Principalmente nos homens, e apesar de necessitar de mais estudos, está comprovado o efeito protetor do casamento. As condições de vida e o estado civil são caracterizadas por uma variedade de vínculos familiares e partilha de espaço habitacional, que permitem ao conjuge ter o, fundamental, papel de companheiro, dar apoio social e psicológico e ser, na maioria dos casos, o principal cuidador. Estes aspetos major são componentes que contribuem para uma proteção contra a mortalidade prematura, em idades mais avançadas. No entanto, nos adultos com mais de 80 anos, o efeito prejudicial de viver sozinho pode reverter-se e tornar-se protetor, dependendo da idade e do género (64).

Viver sozinho aparenta ser favorável para as mulheres nos seus 70 anos, enquanto que no homem este benefício pode revelar-se mais tardiamente, a partir dos 80 anos (64).

Apesar da maior parte dos estudos demonstrar que o casamento está associado a uma menor taxa de mortalidade (24,64), esta vantagem é mais prevalente nos homens. Em idades mais avançadas, viver com o cônjuge poderá implicar uma responsabilidade adicional levando a um *stress* aumentado naquele que é o cuidador, reduzindo a vantagem de ser casado. Esta situação diz respeito principalmente às mulheres, porque são elas as mais suscetíveis de serem o cuidador principal. Além disso, os homens aparentam ser menos aptos de lidar com a perspectiva solitária de não ter um parceiro com quem partilhar a vida. Por esta razão são os

viúvos quem mais voltam a casar, o oposto das viúvas que permanecem, na sua maioria, sozinhas. Todavia, é de ressaltar que um elevado número de mulheres permanece sozinha, não por opção, mas sim devido a uma maior dificuldade em arranjar um companheiro perante a discrepância da prevalência dos sexos, nas idades mais avançadas (64).

O risco de mortalidade dos idosos está associado ao estado civil, à dinâmica familiar e à vida conjugal, por exemplo, se vive sozinho, se com o cônjuge, se vive com outros mas sem o cônjuge, ou se vive numa instituição de apoio (21,64).

A história da vida conjugal dos homens e mulheres centenários é notavelmente diferente depois de atingirem os 60 anos de idade. Dos 60 anos de idade até aos 100, os homens centenários que habitam com a companheira vivem duas vezes mais do que uma mulher centenária vive, quando habita com o seu companheiro. Os homens, na generalidade, têm relacionamentos com mulheres mais jovens e, por conseguinte, as mulheres centenárias com homens mais velhos não-centenários, pelo que estas vivem mais de metade das suas vidas sozinhas. Quanto aos viúvos, mais de metade volta a casar com mulheres mais jovens, geralmente, 10 anos ou mais. A maioria dos centenários termina a sua vida num lar, mas entra numa fase final da sua vida centenária (64).

Aos 100 anos de idade, é maior o número de centenários do género masculino que vive sozinho, do que do género feminino. Este paradoxo é explicado através da entrada das mulheres em instituições de apoio numa idade mais precoce do que os homens (64).

Viver em comunidades religiosas também demonstrou ser benéfico para atingir os 100 anos de idade, em ambos os géneros, mas mais acentuado no sexo masculino. Esta vantagem advém do estilo de vida mais saudável e regular que praticam entre os membros dessas mesmas comunidades, tendo também um maior apoio por parte dos mesmos (64).

Para além destes, foi também comprovado que o estado civil solteiro está associado a um aumento da demência e do declínio cognitivo. Por um lado, o resultado do *mini-mental state*

*examination* (MMSE) daqueles que vivem sozinhos, e sem amigos, é menor do que os que são casados ou com amigos, sendo possível concluir que, ser solteiro aumenta o risco de alteração cognitiva, podendo ser explicado pela solidão e isolamento. Por outro lado, como o exemplo da China rural, as pessoas com uma maior função cognitiva e física têm tendência a viverem sozinhas. Este achado pode também ser explicado, através do importante papel social que os filhos e vizinhos desempenham (21,24).

- **PERSONALIDADE**

Inicialmente acreditava-se que a personalidade era estável ao longo de todo o ciclo de vida, mas têm existido evidências de que existem mudanças na personalidade ao longo de todas as faixas etárias. O perfil de personalidade modifica-se ao longo do tempo e existem investigações, publicadas em 2011, que defendem uma diminuição da estabilidade da personalidade depois dos 60-70 anos de idade, indicando que o grupo de pessoas mais idosas são os que têm uma maior modificação ao longo do tempo. Outras fontes defendem que, o período mais estável é a partir dos 50 anos de idade, não se tendo ainda chegado a um consenso (42).

A personalidade varia de acordo com a idade, observando-se que os nonagenários e os centenários podem ter personalidades diferentes daquelas que tinham quando mais jovens. A afabilidade e a estabilidade emocional (o inverso de neuroticismo – tendência a experimentar emoções negativas) aumentam com a idade, enquanto que a disponibilidade a experiências novas e extroversão diminuem com a idade (42).

As mudanças no estilo de vida, mudanças de perspetivas de vida, o aparecimento de limitações físicas, a perda de amigos e familiares, bem como a mudança da função de cada indivíduo a nível social e profissional, podem precipitar estas alterações. O nível de escolaridade pode, também, influenciar os traços de personalidade (42).

Perante estas conclusões, observou-se que os descendentes dos centenários têm baixos níveis de neuroticismo e altos níveis de extroversão. Uma mortalidade reduzida e uma longevidade prolongada estão associados a níveis baixos de neuroticismo e a altos de extroversão e afabilidade. Para além disso, estes traços de personalidade contêm benefícios intrínsecos na saúde. Níveis altos de neuroticismo estão associados a um perfil lipídico menos favorável; níveis altos de afabilidade relacionaram-se com um aumento do IMC; níveis elevados de neuroticismo e baixos em afabilidade, foram interligados a uma maior probabilidade de desenvolver síndrome metabólica; níveis elevados de neuroticismo e baixos de afabilidade foram associados a uma maior dificuldade de atividades instrumentais da vida diária; níveis elevados de neuroticismo, extroversão e afabilidade estão relacionados com uma função cognitiva mais carente; níveis elevados de consciência estão associados a menos comportamentos de risco para a saúde como o abuso de álcool ou substâncias aditivas, condução perigosa ou uma alimentação pouco saudável; baixos níveis de neuroticismo e elevados de afabilidade relacionaram-se com graus mais altos de atividade social e física; baixos níveis de neuroticismo correlacionaram-se com uma melhor adesão à terapêutica (42).

- **O MÊS DE NASCIMENTO**

O mês de nascimento de um indivíduo pode ter influência na oportunidade de atingir o patamar de centenário. Várias teorias, como a hipótese de Barker que defende que as patologias de um adulto têm origem no feto, colocando a conjectura de que o envelhecimento e a longevidade estão programadas, sugerem que os eventos e condições no início da vida possam ter um papel promotor na sobrevivência (65).

Verificou-se que os meses do nascimento podem ter um efeito significativo para sobreviver até aos 100 anos, concluindo-se que os irmãos centenários nascidos em setembro-novembro têm uma maior probabilidade de se tornar centenários, em comparação com os irmãos nascidos em março. Ou seja, as pessoas nascidas nos meses de outono, são mais

representadas entre os centenários, em comparação com a população em geral. Por sua vez, as pessoas nascidas na primeira metade do ano estão menos representadas entre este grupo de indivíduos, não havendo diferenças importantes entre gêneros. Estes resultados suportam a ideia de uma programação, no início de vida, do envelhecimento e da longevidade (65).

Apesar da dificuldade de não se poder afirmar inequivocamente que estes padrões de nascimento são devido à sazonalidade da mortalidade infantil ou devido às repercussões tardias que ocorrem dos fatores no início de vida (como o estado nutricional da mãe durante a gravidez, o peso ao nascimento, infecções sazonais, entre outros), estes estudos colocam em aberto a possibilidade de serem uma forma sensível de avaliar fatores genéticos, familiares, ambientes e de curso de vida, associados a uma menor mortalidade e melhor sobrevida (65).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O envelhecimento das populações é uma realidade. Atualmente, pela primeira vez na história, podemos esperar viver 60 anos ou mais. Esta perspectiva transformou as sociedades mais desenvolvidas, em sociedades envelhecidas. A ONU divulga que, são múltiplos os fatores que contribuíram para este panorama: desde o desenvolvimento social e económico, às políticas de saúde pública, a introdução de medidas no controlo de natalidade, uma maior preocupação individual na manutenção do estado de saúde, entre outros. Estes são só alguns fatores promotores do aumento do índice de envelhecimento e da esperança média de vida a nível mundial. De acordo com o Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, em 2015 registaram-se, no mundo, 71.450.000 octogenários, entre os 80-84 anos, comparativamente com os 34.525.000 registados em 1990. Segundo a Organização Mundial de Saúde, foi possível registar-se uma esperança média de vida à nascença de 84 anos, nomeadamente no Japão. Portugal não é exceção, em 2014 foram estimados 261.597 idosos com mais de 85 anos, comparativamente com 43.981 registados em 1970, sendo a nossa esperança média de vida à nascença de 80,24 anos, segundo o INE.

Sim, interessa viver o mais tempo possível, e é essa a realidade que se verifica a nível mundial, mas, se não o mais importante, que seja com qualidade de vida. E o melhor modelo que o ser humano possui, nesta categoria, são os centenários. Investigar uma população de idades extremas permite, não só, aprofundar o conhecimento sobre os processos de envelhecimento e os preditores da longevidade humana, mas também identificar e caracterizar os fatores relacionados com o envelhecimento bem-sucedido.

Existem três tipos de centenários, caracterizados de acordo com a forma como interagem perante as doenças mais comuns: os *survivors*, tal como o nome diz, são o grupo de centenários que sobrevive a essas patologias, normalmente diagnosticadas antes de atingir os 80 anos; os *delayers*, são o grupo que atrasa as doenças, sendo estas diagnosticadas por volta dos 80 anos ou

mais; e, por fim, os *escapers*, que, tal como o nome indica, são o grupo que escapou às patologias, até atingir o seu 100º aniversário. Este último grupo é mais prevalente entre os centenários.

Em 2015 estimou-se que existissem 451 mil centenários no mundo, sendo o pódio distribuído da seguinte forma: o primeiro lugar para os EUA, com 72.000; o segundo lugar para o Japão com 61.000; e a prata para a China com 48.000 indivíduos. Portugal registou uma estimativa de 1526 centenários. Avaliando estes dados estatísticos tem de se ter em conta as áreas geográficas de cada país, as condições ambientais e o nível de desenvolvimento socioeconómico de cada um deles. É surpreendente que os EUA adquiram o primeiro lugar? Tendo em conta o desenvolvimento social e económico do mesmo, aliada à área imponente e vasta que este país detém, é fácil de concordar. Já o Japão, apesar de um país muito populoso e também desenvolvido economicamente, tem três vezes menos população do que os EUA, e ocupa o segundo lugar. Entre estes dois países, o facto de os EUA ser uma das nações mais multiculturais e etnicamente diversas do mundo e o Japão não, também suscita a curiosidade. Pelas mesmas razões dos EUA, a China ocupar o terceiro lugar também seria espectável, o que torna compreensível que seja a Ásia o continente com maior número de centenários no mundo, 189.000. O que nos pode ajudar a concluir que existe mais para além do desenvolvimento socioeconómico, e que a longevidade é bafejada por múltiplos fatores é a presença da Índia neste *top ten*, a ocupar o quarto lugar. É um dos países com maior densidade populacional, e área geográfica, no entanto com uma prevalência de pobreza, desnutrição, analfabetismo e de doenças bastante elevada, o que tornaria improvável a sua presença nesta classificação.

De acordo com os valores disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde, uma esperança média de vida à nascença alta não implica uma longevidade excecional. Como exemplos apresentam-nos a Suíça, com uma esperança média de vida à nascença de 83 anos,



comparativamente com os 84 anos registados no Japão. Segundo o Departamento de Assuntos Económicos e Sociais das Nações Unidas, a estimativa da Suíça, em 2015, foi de 2.000 centenários, enquanto que o Japão estimou os 61.000 apresentados previamente. Portugal, por sua vez, tem uma esperança média de vida à nascença de 81 anos, mais baixa que a Suíça, e uma estimativa de centenários idêntica, também segundo esta mesma organização.

No continente Europeu, onde Portugal está inserido, os países com maior número de centenários são a Itália com 25.000 centenários, a França com 20.000 e o Reino Unido, juntamente com a Alemanha, com 16.000 centenários.

Portugal não é exceção no que diz respeito ao envelhecimento populacional. Segundo o INE, em 2014 registaram-se 261.597 idosos com mais de 85 anos, comparativamente com os 43.981 registados no ano de 1970. O português que atinja o seu 100º aniversário tem uma esperança média de vida de 1,15 anos, apesar do crescente número de exemplos que ultrapassam esta avaliação. As regiões portuguesas com maior e menor índice de longevidade, avaliados em 2014 pela PORDATA, são, respetivamente, o Alentejo e a Área Metropolitana de Lisboa. Este índice leva-nos, mais uma vez, a ponderar em fatores para além daqueles que o poder económico oferece. Lisboa, a capital de Portugal, que oferece serviços de cuidados de saúde competentes e diferenciados, tem o índice de longevidade mais baixo. Existem outros fatores que influenciam a longevidade que saltam à vista, quando comparamos a região alentejana e a área metropolitana de Lisboa: o *stress*, a alimentação, a diversidade étnica, entre outros.

Tal como a nível mundial, são as mulheres as que têm uma maior esperança média de vida à nascença de 83,03 anos, somando 6 anos à que é exetável nos homens portugueses. Contudo, apesar de viverem menos tempo, os homens que chegam a centenários, tendem a ser mais saudáveis e esta conclusão é também a nível mundial.

A longevidade varia de indivíduo para indivíduo, influenciada por interações tanto genéticas como ambientais. De acordo com investigações mais recentes, 25% da variação total

no tempo de vida humana pode ser atribuída a fatores genéticos; 25% atribuída a condicionantes como o estado socioeconómico do país e educação, presentes na primeira parte da vida do indivíduo; e os restantes 50%, associados ao estatuto socioeconómico e assistência médica, manifestos na vida adulta e terceira idade. Para uma melhor compreensão destes fatores, os investigadores apostam no estudo da descendência dos centenários, pois foi revelado que irmãos centenários têm 8 a 17 vezes mais probabilidade de viver até aos 100 anos de idade, o que prova o perfil genético que estes adquirem.

Tanto os centenários como a sua prole, revelam vantagens genéticas, verificadas em inúmeros estudos, com menor risco de desenvolver doenças típicas da idade como HTA, doenças cardiovasculares, DM, osteoporose, entre outras. Verificam-se também vantagens no perfil cardiovascular e lipídico dos mesmos, nas doenças demenciais, principalmente na doença de Alzheimer, no perfil imunológico e nos fatores inflamatórios. Outras vantagens, com menos evidências científicas, como o comprimento aumentado dos telómeros e a alterações favoráveis na microbiota intestinal, são relatadas a favor destas benéficas alterações genéticas, que os centenários são alvo.

Aliadas às vantagens acima citadas, os hábitos e os fatores de vida modificáveis, são muito importantes para alcançar uma longevidade excecional. A escolha, ou não, de hábitos saudáveis é um forte preditor do tempo de vida que um indivíduo pode atingir. Baseados nos centenários, na sua prole, e nas populações que atingem uma longevidade extrema com qualidade de vida, conclui-se que um reduzido ou inexistente consumo tabágico, moderados ou ausentes consumos de álcool, e uma atividade física presente e constante ao longo das suas vidas, mesmo após atingir o patamar mais longínquo que a idade nos oferece, são observados nestes indivíduos. Estes fatores são associados a baixos níveis de IMC. A alimentação possui um papel fundamental, idealmente rica em vegetais, baixa em calorias e pobre em sal. A dieta mediterrânica está indicada como uma das mais vantajosas, a nível mundial.

Neste grupo de indivíduos verificam-se também níveis diminuídos de vitamina D e de folato, bem como níveis elevados de vitamina B12 e homocisteína.

Outros fatores, não menos importantes, são observados ao longo deste trabalho, como o *stress* oxidativo, a patologia neoplásica, a saúde oral, a história conjugal, a personalidade e o mês do nascimento nos centenários, confirmando as vantagens e o padrão excepcional que este grupo modelo usufrui.

Ao longo da realização desta revisão literária, foram várias as condicionantes e questões, inevitavelmente. Apesar do crescimento exponencial que o número de centenários tem revelado nos últimos anos, as amostras, na generalidade dos estudos observacionais, são ainda pequenas para retirar conclusões totalmente viáveis e irrefutáveis. É também difícil para os investigadores acederem, na totalidade, a todas as condicionantes que levaram os centenários a atingir a longevidade que alcançaram. Por esta razão, o seu estudo tem sido focado, cada vez mais, na prole centenária. Mesmo assim, os estudos reportados são maioritariamente realizados em indivíduos com 70 anos ou mais. Para uma melhor compreensão do percurso e dos hábitos optados por estas famílias, sugere-se a realização de investigações desde idades mais prévias, um acompanhamento de perto, constante e detalhado, desta descendência. Deve também ter-se em conta que, os avanços médicos e cirúrgicos influenciam o trajeto dos centenários, da sua prole e da população em geral, e que não os podemos dissociar quando realizamos uma avaliação do perfil de cada indivíduo.

O homem desde sempre procurou uma receita infalível para atingir a longevidade extrema, com qualidade de vida. O que não pode ser esquecido é a variedade cultural que existe por todo mundo. Culturas essas, associadas a hábitos e a estilos de vida, muitas vezes, impraticáveis para a restante população mundial. Idealmente, a melhor medida seria cada país estudar os seus grupos mais longevos, pois a prática desses mesmos hábitos seria mais exequível. E mesmo aqueles com uma menor prevalência de centenários, poderiam basear-se

em países com culturas idênticas. No entanto, e apesar de ser uma medida que deveria ser investida pelos governos face ao envelhecimento que se denota, ao avanço médico e tecnológico, ao interesse e à preocupação que, cada vez mais, são demonstrados pelos seres humanos, no meu entender, estas medidas não serão realizadas num futuro próximo.

Mas, visto que um estudo pormenorizado das populações poderá não fazer parte dos planos governamentais da maioria dos países, um plano de gestão de recursos e ação médica deve ser repensado. Conclui-se que, quer Portugal quer os países a nível mundial, não estão preparados para lidar com esta população nem com as peculiaridades que estas possuem. No que diz respeito à gestão de recursos, as instituições de apoio aos mais idosos não têm formação ou prática em lidar com centenários. E estes precisam de um acompanhamento específico e cuidado, em vários aspetos como a alimentação, apoio social, apoio funcional, entre outros. Já a nível médico o mesmo se verifica. A falta de *guidelines* que auxiliem os profissionais de saúde nestas faixas etárias é também notória. Como exemplo disso, dois estudos nomeadamente, sobre a nutrição (48) e sobre a síndrome coronária aguda (66) nos centenários, referem essa falta de diretrizes.

Em suma, este trabalho contribui para o conhecimento da distribuição geográfica, processos e fatores relacionados com uma faixa etária que é pouco explorada em estudos científicos, que está a aumentar cada vez mais e que representa um modelo de envelhecimento bem-sucedido. Pretende-se também que, apesar das limitações que este estudo possa apresentar, represente um valor acrescido para os que desejam conhecer melhor os centenários e as suas exceções.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao Doutor João Fonseca e ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo pela disponibilidade e orientação prestadas, fundamentais à elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas, que ao partilharem as mesmas vivências, foram um contributo não só emocional como de construção científica.

A todos aqueles que foram importantes para ultrapassar esta importante etapa, eles sabem quem são.

Um agradecimento muito importante e valioso à minha família pela paciência, disponibilidade incondicional, incentivo e amor que sempre manifestaram.

E por fim, um agradecimento muito especial ao meu avô que, apesar de ausente, se encontra sempre presente na minha vida. Sempre.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jopp DS, Park MS, Lehrfeld J, Paggi ME. Physical , cognitive , social and mental health in near-centenarians and centenarians living in New York City: findings from the Fordham Centenarian Study. *BMC Geriatr* [Internet]. *BMC Geriatrics*; 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-015-0167-0>
2. Antonini FM, Magnolfi SU, Petruzzi E, Pinzani P, Malentacchi F, Petruzzi I, et al. Physical performance and creative activities of centenarians. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;46(2):253–61.
3. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World economic and social survey, 2007: Development in an Ageing World [Internet]. Choice Reviews Online. New York; 2007. 45-2157-45-2157 p. Available from: <http://www.cro3.org/cgi/doi/10.5860/CHOICE.45-2157>
4. Cabral M V., Ferreira PM, Silva PA, Jerónimo P, Marques T. Processos de Envelhecimento em Portugal. Fundação F. Lisboa: Guide - Artes Gráficas, Lda; 2013.
5. Organização Mundial de Saúde (OMS). Relatório Mund Envelhec e Saúde. 2015;1:1–29.
6. Sebastiani P, Perls TT. The genetics of extreme longevity: lessons from the New England Centenarian study. *Front Genet*. 2012;3:1–7.
7. Balistreri CR, Candore G, Accardi G, Buffa S, Bulati M, Martorana A, et al. Centenarian Offspring: A Model for Understanding Longevity. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2014;12(5):718–25. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-1611&volume=12&issue=5&spage=718>
8. Ailshire JA, Beltrán-Sánchez H, Crimmins EM. Becoming Centenarians: Disease and Functioning - Trajectories of Older U.S. Adults as They Survive to 100. *Journals Gerontol -*

Med Sci. 2014;70(2):193–201.

9. Serra V, Watson J, Sinclair D, Kneale D. Living Beyond 100 - A report on centenarians. International Longevity Center - UK. London; 2011.
10. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini M, Gentilini D, Di Blasio A, Delledonne M, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(12):159–70.
11. Joseph SC, Delcastilo E, Loukas M, Osiro S. Common cancers in centenarians. *Med Sci Monit [Internet]*. 2014;20:18–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3894918&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers, and Escapers. *Journals Gerontol - Med Sci*. 2003;58(3):232–7.
13. Perls TT. The different paths to 100. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:484–7.
14. Willcox DC, Willcox BJ, Wang N-C, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M. Life at the Extreme Limit: Phenotypic Characteristics of Supercentenarians in Okinawa. *Journals Gerontol - Med Sci [Internet]*. 2008;63(11):1201–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038835>
15. Willcox BJ, Willcox DC, He Q, Curb JD, Suzuki M. Siblings of Okinawan Centenarians Share Lifelong Mortality Advantages. *Journals Gerontol - Biol Sci*. 2006;61(4):345–54.
16. Robert L, Fulop T. Longevity and Its Regulation: Centenarians and Beyond. *Aging Facts Theor*. 2014;39:198–211.
17. Cho J, Martin P, Poon LW. The Older They Are, the Less Successful They Become? Findings from the Georgia Centenarian Study. *J Aging Res*. 2012;2012.
18. Iannitti T, Palmieri B. Inflammation and Genetics: An Insight in the Centenarian

Model. Hum Biol [Internet]. 2011;83(4):531–59. Available from:

<http://dx.doi.org/10.3378/027.083.0407>

- 19.** Stevenson M, Bae H, Schupf N, Andersen S, Zhang Q, Perls T, et al. Burden of disease variants in participants of the long life family study. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(2):123–32.
- 20.** Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS. Dementia in the oldest old [Internet]. *Natural Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2013. 382-393 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.105>
- 21.** Davey A, Elias MF, Siegler IC, Lele U, Martin P, Johnson MA, et al. Cognitive Function, Physical Performance, Health, and Disease: Norms from the Georgia Centenarian Study. *Exp Aging Res*. 2010;141(4):520–9.
- 22.** Duarte N, Teixeira L, Ribeiro O, Pa?l C. Frailty phenotype criteria in centenarians: Findings from the Oporto Centenarian Study. *Eur Geriatr Med*. 2014;5(6):371–6.
- 23.** Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, Hall S, Higginson IJ, Gao W. Place and Cause of Death in Centenarians: A Population Based Observational Study in England, 2001 to 2010. *PLOS Med*. 2014;11(6):1–13.
- 24.** Wang B, He P, Dong B. Associations between social networks, social contacts, and cognitive function among Chinese nonagenarians/centenarians. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;60(3):522–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.002>
- 25.** Giraldo G. Counting to 100: A First Look at Cuba’s National Centenarian Study. *MEDICC Rev* [Internet]. 2009;11(4):17–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483293>
- 26.** Serafim FMMP. Promoção do bem estar global na população sénior: práticas de intervenção e desenvolvimento de actividades físicas [Internet]. Researchgate.Net.



Universidade do Algarve; 2007. Available from:

[http://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/659/5/1.Envelhecimento e velhice.pdf](http://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/659/5/1.Envelhecimento_e_velhice.pdf)

**27.** Instituto Nacional de Estatística (INE). Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia. Destaque Informação à Comun Soc [Internet]. 2015;1–8.

Available from: [www.ine.pt](http://www.ine.pt)

**28.** United Nation - Department of Economic and Social Affairs. Population by ages group - both sexes [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 18]. Available from:

<http://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/>

**29.** Caruso C, Passarino G, Puca A, Scapagnini G. “Positive biology”: the centenarian lesson. Immun Ageing [Internet]. 2012;9(1):5. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3412734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

**30.** Instituto Nacional de Estatística (INE). Esperança de vida à nascença por Sexo; Anual [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 16]. Available from:

[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0001724&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001724&contexto=bd&selTab=tab2)

**31.** Instituto Nacional de Estatística (INE). Esperança de vida aos 65 anos [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 16]. Available from:

[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0001723&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001723&contexto=bd&selTab=tab2)

**32.** Instituto Nacional de Estatística (INE). Esperança de vida do centenário português [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 16]. Available from:

[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0004161&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0004161&contexto=bd&selTab=tab2)

**33.** INE I. Censos 2011 Resultados Definitivos - Portugal. Instituto . Instituto Nacional de

Estatística IP, editor. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P.; 2011. 560 p.

34. Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC. Differences in Health at Age 100 According to Aex: Population-Based Cohort Study of Centenarians Using Electronic Health Records. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(7):1331–7.
35. Galioto A, Dominguez LJ, Pineo A, Ferlisi A, Putignano E, Belvedere M, et al. Cardiovascular risk factors in centenarians. *Exp Gerontol.* 2008;43(2):106–13.
36. Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, Perls TT, Terry DF. Centenarian Offspring: Start Healthier and Stay Healthier. *J Am Geriatr Soc.* 2008;141(4):520–9.
37. Motta M, Bennati E, Capri M, Ferlito L, Malaguarnera M. Diabetes mellitus in the extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008;43(2):102–5.
38. Terry DF, Wilcox MA, McCormick MA, Perls TT, Al TET. Cardiovascular Disease Delay in Centenarians Offspring. *Journals Gerontol - Med Sci.* 2004;59(4):385–9.
39. Szewieczek J, Dulawa J, Francuz T, Legierska K, Hornik B, Włodarczyk-Sporek I, et al. Mildly elevated blood pressure is a marker for better health status in Polish centenarians. *Age (Omaha).* 2015;37:4.
40. Terry DF, Wilcox MA, McCormick MA, Pennington JY, Schoenhofen EA, Andersen SL, et al. Lower All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality in Centenarians' Offspring. *Am Geriatr Soc.* 2004;57:2074–6.
41. Ferrario A, Villa F, Malovini A, Araniti F, Puca A a. The application of genetics approaches to the study of exceptional longevity in humans: potential and limitations. *Immun Ageing.* 2012;9(1):7.
42. Andersen SL, Sun JX, Sebastiani P, Huntly J, Gass JD, Feldman L, et al. Personality Factors in the Long Life Family Study. *Journals Gerontol - Med Sci [Internet].* 2012;68(5):739–49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3744045&tool=pmcentrez&rende>

rtype=abstract

43. Buffa S, Pellicanò M, Bulati M, Martorana A, Goldeck D, Caruso C, et al. A novel B cell population revealed by a CD38/CD24 gating strategy: CD38-CD24- B cells in centenarian offspring and elderly people. *Age (Omaha)*. 2012;35(5):2009–24.
44. Tedone E, Arosio B, Gussago C, Casati M, Ferri E, Ogliari G, et al. Leukocyte telomere length and prevalence of age-related diseases in semisupercentenarians, centenarians and centenarians' offspring. *Exp Gerontol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;58:90–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.06.018>
45. Park S-H, Kim K-A, Ahn Y-T, Jeong J-J, Huh C-S, Kim D-H. Comparative analysis of gut microbiota in elderly people of urbanized towns and longevity villages. *BMC Microbiol* [Internet]. 2015;15(1):49. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/15/49>
46. Terry DF, Wilcox M, McCormick MA, Lawler E, Perls TT. Cardiovascular Advantages Among the Offspring of Centenarians. *Journals Gerontol - Med Sci* [Internet]. 2003;58(5):425–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730251>
47. Nicita-Mauro V, Lo Balbo C, Mento A, Nicita-Mauro C, Maltese G, Basile G. Smoking, aging and the centenarians. *Exp Gerontol*. 2008;43(2):95–101.
48. Kollajtis-Dolowy A, Pietruszka B, Kaluza J, Pawlinska-Chmara R, Broczek K, Mossakowska M. THE NUTRITIONAL HABITS AMONG CENTENARIANS LIVING IN WARSAW. *Rocz Państwowego Zakładu Hig*. 2007;58(1):279–86.
49. Li Y, Bai Y, Tao QL, Zeng H, Han LL, Luo MY, et al. Lifestyle of Chinese centenarians and their key beneficial factors in Chongqing, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(2):309–14.
50. Yang M, Hao Q, Luo L, Ding X, Wu H, Zhang Y, et al. Body Mass Index and Disability in Chinese Nonagenarians and Centenarians. *J Am Med Dir Assoc* [Internet].

Elsevier Ltd; 2014;15(4):303.e1–303.e6. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.10.011>

**51.** Davinelli S, Willcox DC, Scapagnini G. Extending healthy ageing: nutrient sensitive pathway and centenarian population. *Immun Ageing* [Internet]. BioMed Central Ltd;

2012;9(1):9. Available from: <http://www.immunityageing.com/content/9/1/9>

**52.** Vasto S, Rizzo C, Caruso C. Centenarians and diet: what they eat in the Western part of Sicily. *Immun Ageing*. 2012;9(1):10.

**53.** Robine JM, Herrmann FR, Arai Y, Willcox DC, Gondo Y, Hirose N, et al. Accuracy of the centenarian numbers in Okinawa and the role of the Okinawan diet on longevity.

Responses to Le Bourg about the article “Exploring the impact of climate on human longevity.” *Exp Gerontol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;48(8):840–2. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.04.015>

**54.** Hausman DB, Fischer JG, Johnson MA. Nutrition in centenarians. *Maturitas* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011;68(3):203–9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.003>

**55.** Vacante M, D’Agata V, Motta M, Malaguarnera G, Biondi A, Basile F, et al.

Centenarians and supercentenarians: a black swan. Emerging social, medical and surgical problems. *BMC Surg* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;12. Available from:

<http://www.biomedcentral.com/1471->

[2482/12/S1/S36\http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23173707\http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3499197](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23173707)

**56.** Soares TJC. *Sirtuínas*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2014.

**57.** Haslam A, Hausman DB, Johnson MA, Davey A, Poon LW, Allen RH, et al.

Prevalence and Predictors of Anemia in a Population-Based Study of Octogenarians and

Centenarians in Georgia. *Journals Gerontol - Med Sci*. 2012;67 A(1):100–6.

- 58.** Kłapcińska B, Derejczyk J, Wieczorowska-Tobis K, Sobczak A, Sadowska-Krępa E, Danch A. Antioxidant defense in centenarians (a preliminary study). *Acta Biochim Pol*. 2000;47(2):281–92.
- 59.** Willcox DC, Willcox BJ, Poon LW. Centenarian Studies: Important Contributors to Our Understanding of the Aging Process and Longevity. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010.
- 60.** Chei CL, Raman P, Yin ZX, Shi X., Zeng Y, Matchar DB. Vitamin D Levels and Cognition in the Elderly Population in China. *J Am Geriatr Soc*. 2014;141(4):520–9.
- 61.** Johnson MA, Davey A, Park S, Hausman DB, Poon LW. Age, race and season predict vitamin D status in African American and white octogenarians and centenarians. *J Nutr Health Aging [Internet]*. 2008;12(10):690–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2978665&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 62.** Suzuki M, Willcox DC, Rosenbaum MW, Willcox BJ. Oxidative Stress and Longevity in Okinawa: An Investigation of Blood Lipid Peroxidation and Tocopherol in Okinawan Centenarians. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010:10.
- 63.** Kaufman LB, Setiono TK, Doros G, Andersen S, Silliman RA, Friedman PK, et al. An Oral Health Study of Centenarians and Children of Centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(6):1168–73.
- 64.** Poulain M, Herm A. Centenarians' Marital History and Living Arrangements: Pathways to Extreme Longevity. *Journals Gerontol - Soc Sci [Internet]*. 2015;00(00):1–10. Available from: <http://psychogerontology.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/geronb/gbv082>
- 65.** Gavrilov LA, Gavrilova NS. Season of Birth and Exceptional Longevity: Comparative

- Study of American Centenarians, Their Siblings, and Spouses. *J Aging Res* [Internet]. 2011;2011:104616. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84863313468&partnerID=tZOtx3y1>
- 66.** Erne P, Schoenenberger AW, Radovanovic D. Centenarians with acute coronary syndrome - Biological and not chronological age counts. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;187(1):154. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.298>
- 67.** Organização Mundial de Saúde. Life expectancy at birth, 1990-2013 [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 31]. Available from: [http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/mbd/life\\_expectancy/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html)
- 68.** The World Bank. População Mundial com 65 anos ou mais (% do total) [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 17]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS/countries>
- 69.** PORDATA - Base de Dados Portugal Contemporâneo. Índice de envelhecimento na Europa [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 16]. Available from: <http://www.pordata.pt/Europa/%C3%8Dndice+de+envelhecimento-1609>
- 70.** PORDATA - Base de Dados Portugal Contemporâneo. Índice de Longevidade na Europa [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 16]. Available from: <http://www.pordata.pt/Europa/%C3%8Dndice+de+longevidade-1930>
- 71.** Instituto Nacional de Estatística (INE). Esperança média de vida aos 65 anos, por local de residência [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 16]. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0008460&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008460&contexto=bd&selTab=tab2)
- 72.** PORDATA - Base de Dados Portugal Contemporâneo. Índice de longevidade nos Municípios [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 17]. Available from: <http://www.pordata.pt/Municipios/%C3%8Dndice+de+longevidade-457>