



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO  
EM MEDICINA**

**ANA SOFIA MEDEIROS ESTEIREIRO**

***BASES CELULARES E MOLECULARES DO  
ENVELHECIMENTO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
INV. DOUTORA LUISA MARIA QUENTAL MOTA VIEIRA**

**MARÇO/2013**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina**

**Bases Celulares e Moleculares do Envelhecimento**



Artigo de Revisão

**Ana Esteireiro** <sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

E-mail da autora: [esteireira@gmail.com](mailto:esteireira@gmail.com)

## **ÍNDICE**

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| RESUMO e <i>ABSTRACT</i>                                                        | 7         |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                                                            | <b>9</b>  |
| <b>2. MÉTODOS</b>                                                               | <b>10</b> |
| <b>3. O ENVELHECIMENTO</b>                                                      | <b>10</b> |
| 3.1. ENVELHECIMENTO NO MUNDO                                                    | 11        |
| 3.2. ENVELHECIMENTO EM PORTUGAL                                                 | 12        |
| 3.3. PORQUÊ ESTUDAR O ENVELHECIMENTO?                                           | 14        |
| <b>4. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DO ENVELHECIMENTO</b>                             | <b>15</b> |
| <b>5. PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO</b>                          | <b>16</b> |
| <b>6. SÍNDROMES DO ENVELHECIMENTO PRECOCE (PROGERÓIDES)</b>                     | <b>19</b> |
| <b>7. TEORIAS DO ENVELHECIMENTO</b>                                             | <b>21</b> |
| <b>8. SENESCÊNCIA CELULAR</b>                                                   | <b>23</b> |
| 8.1. INDUTORES MOLECULARES DE SENESCÊNCIA CELULAR                               | 24        |
| 8.1.1. Indutores intrínsecos                                                    | 25        |
| 8.1.1.1. Senescência replicativa                                                | 25        |
| 8.1.1.2. Senescência induzida por estresse: alterações genéticas e epigenéticas | 26        |
| 8.1.2. Indutores extrínsecos: fenótipo secretor associado à senescência         | 29        |
| 8.2. SENESCÊNCIA CELULAR E ENVELHECIMENTO                                       | 30        |
| <b>9. CONCLUSÃO</b>                                                             | <b>34</b> |
| <b>10. AGRADECIMENTOS</b>                                                       | <b>36</b> |
| <b>11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                           | <b>37</b> |
| <b>12. ANEXOS</b>                                                               | <b>43</b> |

## **ÍNDICE DE TABELAS**

|           |                                                                                                                        |    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | População residente em Portugal, segundo os Censos: total e por grupo etário. <sup>11</sup>                            | 14 |
| Tabela 2. | Indicadores de envelhecimento em Portugal, segundo os Censos. <sup>12</sup>                                            | 14 |
| Tabela 3. | Problemas de saúde mais comuns nos idosos, com taxa elevada de prevalência (adaptado). <sup>7</sup>                    | 18 |
| Tabela 4. | Classificação e descrição das principais teorias do envelhecimento (adaptado). <sup>29</sup>                           | 22 |
| Tabela 5. | Patologias associadas à estimulação de processos que conduzem a senescência celular prematura (adaptado). <sup>1</sup> | 31 |

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

|           |                                                                                                    |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. | Distribuição da população mundial por grupos etários desde 1950 até 2100. <sup>9</sup>             | 11 |
| Figura 2. | Percentagem da população total com idade igual ou superior a 60 anos, em 2012 e 2050. <sup>9</sup> | 12 |
| Figura 3. | Índice de envelhecimento segundo o Censo de 2011. <sup>14</sup>                                    | 13 |
| Figura 4. | Principais processos que resultam da senescência celular. <sup>31</sup>                            | 24 |
| Figura 5. | Principais indutores moleculares da senescência celular. <sup>1</sup>                              | 24 |
| Figura 6. | Depleção das células estaminais adultas e envelhecimento do organismo. <sup>2</sup>                | 32 |
| Figura 7. | Inflamação, envelhecimento e patologias associadas à idade. <sup>15</sup>                          | 33 |

**SIGLAS, ABREVIATURAS e WEBSITES** (quando aplicável)

|          |                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGEs     | Produtos finais da glicosilação ( <i>advanced glycation end products</i> )                       |
| DDR      | Resposta ao dano no DNA ( <i>DNA damage response</i> )                                           |
| DNA      | Ácido desoxirribonucleico ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )                                       |
| HGPS     | Síndrome de Hutchison-Gilford                                                                    |
| INE      | Instituto Nacional de Estatística ( <a href="http://www.ine.pt/">http://www.ine.pt/</a> )        |
| LMNA     | Gene da lâmina A/C                                                                               |
| miRNAs   | MicroRNAs ( <i>micro ribonucleic acid</i> )                                                      |
| mRNA     | RNA mensageiro ( <i>messenger ribonucleic acid</i> )                                             |
| mtDNA    | DNA mitocondrial ( <i>mitochondrial deoxyribonucleic acid</i> )                                  |
| nDNA     | DNA nuclear ( <i>nuclear deoxyribonucleic acid</i> )                                             |
| OMS      | Organização Mundial de Saúde ( <a href="http://www.who.int/en/">http://www.who.int/en/</a> )     |
| ONU      | Organização das Nações Unidas ( <a href="http://www.un.org/en/">http://www.un.org/en/</a> )      |
| pb       | Pares de bases                                                                                   |
| pRb      | Proteína do retinoblastoma                                                                       |
| p16INK4A | Proteína 16INK4A                                                                                 |
| p53      | Proteína p53                                                                                     |
| RNA      | Ácido ribonucleico ( <i>ribonucleic acid</i> )                                                   |
| ROS      | Espécies reactivas de oxigénio ( <i>reactive oxygen species</i> )                                |
| SASP     | Fenótipo secretor de células senescentes<br>( <i>senescence-associated secretory phenotype</i> ) |
| SIRT1    | Gene da sirtuina 1                                                                               |
| SNC      | Sistema Nervoso Central                                                                          |
| 3'UTR    | Região 3' não traduzida ( <i>3' untranslated region</i> )                                        |

## **RESUMO**

Nas sociedades modernas como a nossa, cada vez mais ligadas à informação e ao conhecimento, a biologia e a genética do envelhecimento constituem áreas científicas de relevo, uma vez que a esperança de vida das populações tem vindo a aumentar.

O envelhecimento é um processo inerente a todos os seres vivos, caracterizado pela diminuição da capacidade de resposta orgânica a novos desafios. A genética destaca-se como uma das áreas que tem contribuído, de modo significativo, para entender a entidade biológica a que denominamos idoso. Nos últimos anos, os avanços das técnicas de genética e de biologia celular e molecular possibilitaram identificar algumas das vias implicadas na longevidade. A integração deste conhecimento com os resultados obtidos noutras áreas biomédicas, como as neurociências, tem permitido compreender as causas do envelhecimento.

Neste artigo, será abordado o fenótipo e as patologias associadas ao envelhecimento, com breve referência às síndromes progeróides. Além disso, serão discutidas as teorias explicativas do processo de envelhecimento, bem como os principais fatores indutores de senescência celular e suas consequências.

**PALAVRAS-CHAVE:** envelhecimento, idoso, longevidade, genética, senescência celular, telómeros.

**ABSTRACT**

In modern society's like ours, with constant uprising in knowledge and information, cellular biology and aging play an important role on scientific research since our societies and individuals live longer.

Aging is a constant process that every organism experience, and decreases organic response to new environmental challenges. Genetics steps forward and performs a crucial role on our knowledge about the biological entity that we call elderly. Over the last years technological breakthroughs in genetics and also on cells and molecular biology allow us to understand better the paths that lead us to longevity. The integration of this knowledge with other fields of neuroscience allows us to understand the causes of aging.

In this article it will be debated the phenotype and diseases associated with aging and a brief reference to progeroid syndromes. Beyond that it will be discussed the main theories that explain the aging process, the factors behind cellular senescence and its consequences.

**KEY-WORDS:** aging, elderly, longevity, genetics, cellular senescence, telomeres.

## **1. INTRODUÇÃO**

O envelhecimento dos mamíferos tem sido definido como uma redução na capacidade para manter adequadamente a homeostasia dos tecidos ou para repara-los após agressão.<sup>1</sup> Este processo ocorre desde o nascimento até à morte, tendo como principal manifestação o declínio progressivo das funções fisiológicas e da homeostasia, a par do aumento da vulnerabilidade para várias patologias, com prejuízo na sobrevivência do organismo. Trata-se de um fenómeno multifatorial (genético e epigenético), que tem lugar a nível molecular, celular e nos tecidos, representando um conjunto complexo de eventos.

A esperança de vida das populações tem vindo a aumentar, determinada principalmente pela melhoria dos cuidados de saúde, da alimentação e das condições higiénico-sanitárias. O aumento da longevidade conduz a um impacto profundo na sociedade e na economia, uma vez que a proporção de idosos está a crescer exponencialmente. Este envelhecimento global torna pertinente o estudo das bases celulares e moleculares subjacentes ao envelhecimento e às patologias associadas à idade, de que são exemplo as doenças neurodegenerativas, aterosclerose, cancro, entre outras.

Apesar dos progressos consideráveis nesta área durante as últimas décadas, o envelhecimento é ainda um processo misterioso no qual se discute as suas causas fundamentais. Avanços tecnológicos e nos métodos experimentais têm possibilitado uma melhor compreensão das bases genéticas do envelhecimento, e por conseguinte da longevidade humana, conhecimento este fundamental para terapêuticas mais eficazes da população com doenças associadas à idade.

## **2. MÉTODOS**

A metodologia do presente artigo consistiu na pesquisa e revisão sistemática de artigos indexados nas bases de dados científicas B-On e Medline/Pubmed, entre janeiro de 2005 e fevereiro de 2013. Excepcionalmente, e por apresentarem informação relevante, foram também analisados dois artigos que datam de 2002 e 2003. Na pesquisa bibliográfica, recorreu-se a palavras-chave como: envelhecimento, idoso, longevidade, genética, senescência celular e telômeros. Além disso, foram consultadas várias teses e um livro relacionados com o tema.

## **3. O ENVELHECIMENTO**

“Age is a very high price to pay for maturity”

Tom Stoppard

O envelhecimento pode ser definido como uma deterioração progressiva da função fisiológica, acompanhada por um aumento da vulnerabilidade e mortalidade com a idade.<sup>2</sup> A velocidade a que a deterioração da função fisiológica ocorre e a esperança de vida máxima diferem mesmo nas espécies evolutivamente próximas.<sup>3</sup> O potencial máximo de esperança de vida humana está fixado em cerca de 120 anos.<sup>4</sup>

Todos nós vamos envelhecer e morrer. A questão é porquê? Esta questão é explorada sob várias perspetivas, com a ressalva de que a resposta não é conhecida.<sup>4</sup> O envelhecimento é um fenómeno multifatorial, um processo multiescala que tem lugar a nível molecular (proteínas, RNAs e genes), celular e nos tecidos, representando um complexo conjunto de eventos.<sup>5</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1994 classificou cronologicamente os idosos como sendo indivíduos de ambos os sexos, com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos, ou com mais de 60 anos em países em desenvolvimento.<sup>6</sup> As pessoas não

envelhecem todas da mesma maneira, o declínio das funções orgânicas varia não só de órgão para órgão, como também entre idosos da mesma idade.<sup>7</sup> A par dos fatores genéticos que determinam muito do processo, há a realçar que não é igual envelhecer no feminino ou no masculino, sozinho ou no seio da família, casado, solteiro, viúvo ou divorciado, com filhos ou sem filhos, no meio urbano ou no meio rural, na faixa do mar ou na intelectualidade das profissões culturais, no seu país de origem ou no estrangeiro, ativo ou inativo.<sup>7</sup> As características mais importantes do envelhecimento humano são, por conseguinte, a sua individualidade e diversidade.

### 3.1. ENVELHECIMENTO NO MUNDO

Até aos tempos modernos, a maioria dos seres humanos não tinha ainda experimentado um envelhecimento prolongado, porque a morte muitas vezes ocorria antes dos 40 anos.<sup>8</sup> Esta precocidade deveu-se a vários fatores tais como a falta de saneamento, má nutrição e doenças daí resultantes. A melhoria das condições de vida nos últimos 150 anos levou ao aumento da esperança de vida (Figura 1),<sup>9</sup> o que conduz a um impacto profundo na sociedade e na economia, uma vez que a proporção de idosos está a crescer exponencialmente.<sup>8,9,10</sup>

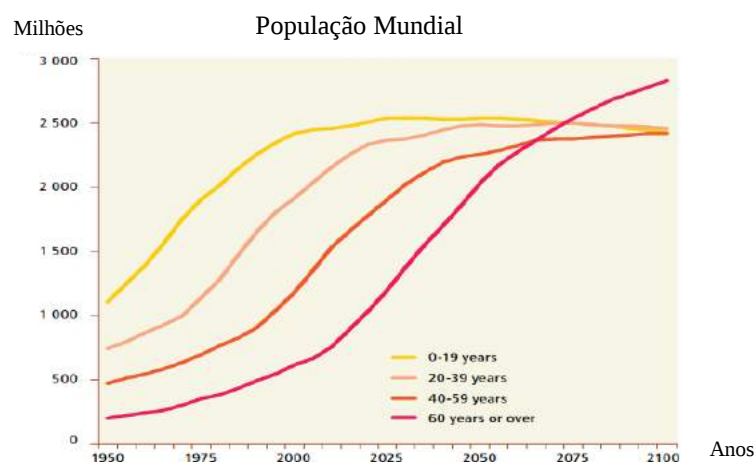


Figura 1. Distribuição da população mundial por grupos etários desde 1950 até 2100.<sup>9</sup>

Em 2012 existiam no mundo aproximadamente 810 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos e este número deverá crescer para mais de 2 bilhões em 2050,<sup>9</sup> altura em que as pessoas idosas irão superar a população de crianças (0-14 anos) pela primeira vez na história humana. A Ásia tem mais de metade (55%) das pessoas idosas do mundo, seguida pela Europa que responde por 21% do total.<sup>9</sup>

A proporção total da população com idade igual ou superior a 60 anos é muito maior nas regiões mais desenvolvidas do que nas menos desenvolvidas. Embora o envelhecimento esteja a evoluir rapidamente nas regiões mais desenvolvidas, as subdesenvolvidas vão sofrer um envelhecimento mais rápido ao longo de um período mais curto de tempo.<sup>8,9,10</sup>

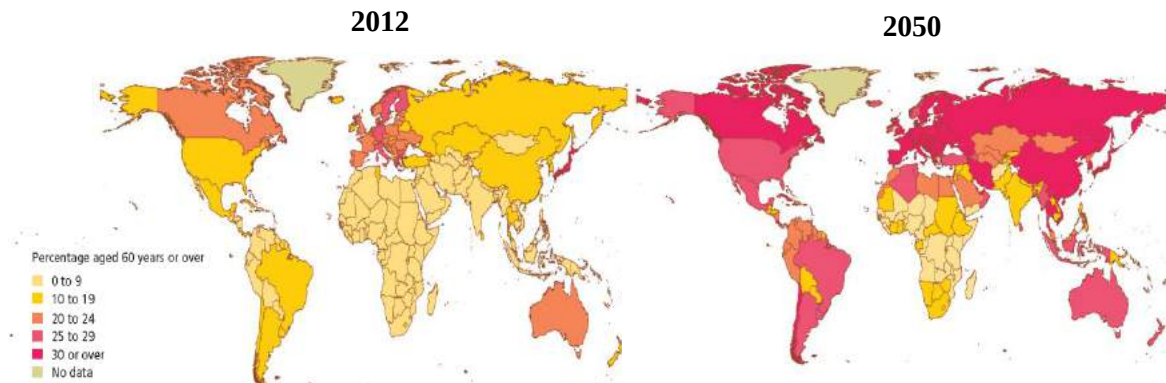


Figura 2. Percentagem da população total com idade igual ou superior a 60 anos, em 2012 e 2050.<sup>9</sup>

### 3.2. ENVELHECIMENTO EM PORTUGAL

O envelhecimento populacional é uma realidade não só mundial como também nacional. Portugal, à semelhança de outros países, está a passar por uma transição demográfica muito rápida, que se caracteriza por um aumento acentuado e progressivo da população adulta e idosa (Tabela 1 e 2).<sup>7,11,12</sup> Este facto apresenta fortes implicações estruturantes a vários níveis: da sociedade, da economia e da saúde.<sup>8</sup> O aumento da esperança

de vida só constitui um progresso real da sociedade se não for acompanhado por uma diminuição da qualidade de vida das pessoas, surgindo o conceito de “esperança de vida sem incapacidade” que é aliás sintetizado na famosa frase da OMS que nos diz: “dar mais vida aos anos e não apenas mais anos à vida”.<sup>13</sup>

O envelhecimento da população portuguesa não ocorre de forma homogénea em todo o território, havendo um interior mais envelhecido em comparação com os centros urbanos do litoral (Figura 3).<sup>14</sup> A insuficiência de dados sobre o estado de saúde e o grau de autonomia das pessoas idosas em Portugal, bem como a sua diferenciação por regiões, obriga a proceder a um diagnóstico de situação, a par de medidas concretas que acelerem e melhorem as formas de intervenção necessárias.<sup>7</sup>

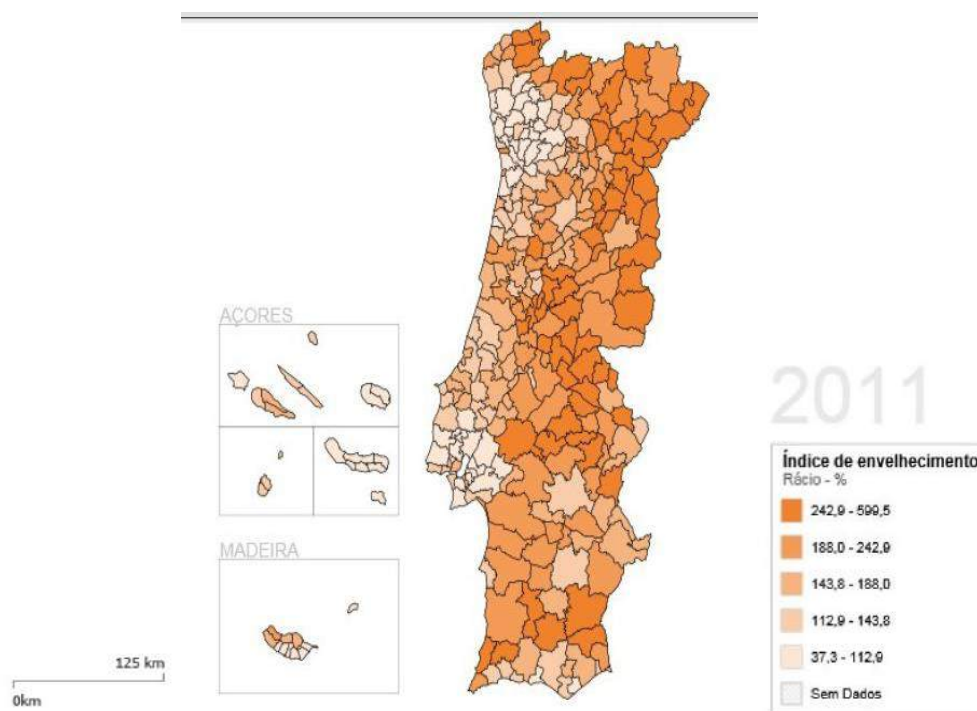


Figura 3. Índice de envelhecimento segundo o Censo de 2011.<sup>14</sup>

Tabela 1. População residente em Portugal, segundo os Censos: total e por grupo etário.<sup>11</sup>

| Anos | Grupos etários |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|      | Total          | 0-04    | 05-09   | 10-14   | 15-19   | 20-24   | 25-29   | 30-34   | 35-39   | 40-44   | 45-49   | 50-54   | 55-59   | 60-64   | 65-69   | 70-74   | 75+     |
| 1980 | 8.889.392      | 901.410 | 851.145 | 839.400 | 747.225 | 705.204 | 673.194 | 637.452 | 591.184 | 499.411 | 510.724 | 481.429 | 409.026 | 334.019 | 264.150 | 206.298 | 238.121 |
| 1970 | 8.611.125      | 789.355 | 849.785 | 812.710 | 730.900 | 628.040 | 518.735 | 533.985 | 555.740 | 551.385 | 513.230 | 444.600 | 439.750 | 410.150 | 326.250 | 233.720 | 272.790 |
| 1981 | 9.833.014      | 791.696 | 862.333 | 854.644 | 859.742 | 768.317 | 679.958 | 629.898 | 565.426 | 574.160 | 586.900 | 570.462 | 531.731 | 432.289 | 408.307 | 332.339 | 384.812 |
| 1991 | 9.867.147      | 544.309 | 646.161 | 781.933 | 845.588 | 765.248 | 726.628 | 694.606 | 661.076 | 634.519 | 569.623 | 559.346 | 562.041 | 533.325 | 470.049 | 344.747 | 527.948 |
| 2001 | 10.356.117     | 539.491 | 537.521 | 579.590 | 688.686 | 790.901 | 814.661 | 761.457 | 770.781 | 728.518 | 686.134 | 642.516 | 571.452 | 550.916 | 538.165 | 453.962 | 701.366 |
| 2011 | 10.562.178     | 482.647 | 525.087 | 564.595 | 565.250 | 582.065 | 656.076 | 773.567 | 824.683 | 773.098 | 770.294 | 722.360 | 677.651 | 634.741 | 551.701 | 496.438 | 961.925 |

Tabela 2. Indicadores de envelhecimento em Portugal, segundo os Censos.<sup>12</sup>

| Anos | Índice de envelhecimento (A) | Índice de dependência total (A) | Índice de dependência jovens (A) | Índice de dependência idosos (A) | Índice de longevidade (B) |
|------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| 1960 | 27,3                         | 59,1                            | 46,4                             | 12,7                             | 33,6                      |
| 1970 | 34,0                         | 61,7                            | 46,0                             | 15,6                             | 32,8                      |
| 1981 | 44,9                         | 58,6                            | 40,5                             | 18,2                             | 34,2                      |
| 1991 | 68,1                         | 50,6                            | 30,1                             | 20,5                             | 39,3                      |
| 2001 | 102,2                        | 47,8                            | 23,6                             | 24,2                             | 41,4                      |
| 2011 | 127,8                        | 51,3                            | 22,5                             | 28,8                             | 47,9                      |

É de facto desejável conhecer e compreender a realidade da saúde e do envelhecimento da população portuguesa, quer no presente, quer no futuro, de forma a promover novas e melhores abordagens preventivas, curativas e de cuidados continuados.<sup>7</sup>

### 3.3. PORQUÊ ESTUDAR O ENVELHECIMENTO?

O envelhecimento gradual da população mundial torna a investigação sobre os mecanismos do envelhecimento um problema pertinente a nível médico, social e económico.<sup>2</sup> Paralelamente às transformações demográficas, existe ainda uma transição nos perfis da saúde no nosso país, que se caracteriza por uma diminuição da mortalidade materna e infantil e por um aumento da mortalidade por doenças complexas e mais onerosas, típicas das faixas etárias mais avançadas.<sup>7</sup> Deste modo, a principal motivação para a investigação do processo de envelhecimento é o facto de a idade ser o maior fator de risco para muitas doenças, incluindo

a maioria dos cânceros.<sup>2</sup> Assim, o objetivo da investigação sobre envelhecimento é permitir que o Homem possa ter uma vida mais longa e saudável, com a consciência de que não vai viver para sempre.<sup>4</sup>

#### **4. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DO ENVELHECIMENTO**

O envelhecimento é um fenómeno natural e progressivo que provoca várias alterações no organismo. As modificações fisiológicas que se produzem resultam de interações complexas entre os vários fatores intrínsecos e extrínsecos, e manifestam-se através de mudanças estruturais e funcionais.<sup>7</sup>

Com o decorrer dos anos, a diminuição da capacidade funcional e da reserva fisiológica dos órgãos causa modificações significativas na forma e na composição corporal.<sup>15,16</sup> Entre as alterações estruturais realçam-se as seguintes: diminuição da estatura; atrofia, secura e pregueamento da pele; diminuição geral do tecido celular subcutâneo (especialmente nos membros); hipomelanose difusa progressiva, embora com manchas melânicas em áreas expostas ao sol; alterações na distribuição pilosa, com acromotriquia; presbiacusia; modificações oculares; diminuição do olfato e paladar; redução da massa magra; perda de massa óssea e alterações articulares.<sup>15,16</sup> Há também crescimento do nariz e das orelhas, dando a conformação típica facial do idoso.<sup>16</sup> A composição corporal também se altera, havendo uma diminuição da água total, do potássio e do número de células principalmente no rim, fígado e a nível muscular, entre outras.<sup>15</sup>

As alterações funcionais ocorrem nos vários sistemas de órgãos (cardiovascular, respiratório, urinário, gastrointestinal, nervoso, endócrino, imunitário, músculo-esquelético e reprodutor).<sup>15,16</sup> A velocidade do declínio da função dos órgãos é variável entre idosos, embora estes possam ter a mesma idade cronológica. Além disso, pode diferir entre órgãos do mesmo indivíduo, ou seja, o declínio da função de um determinado sistema pode ocorrer mais

rapidamente do que o declínio de outro.<sup>15,16</sup> O sistema nervoso é o sistema biológico mais comprometido com o processo de envelhecimento, uma vez que é responsável quer pela vida de relação (sensações, movimentos, funções psíquicas, entre outros), quer pela vida vegetativa (funções biológicas internas).<sup>16</sup> Há atrofia cerebral (redução do volume e peso encefálico), declínio da função sináptica e diminuição da capacidade reparadora do sistema nervoso central (SNC).<sup>7,15,16</sup> Verifica-se uma lentificação generalizada dos processos mentais, como também alterações na memória, atenção, concentração e pensamento.<sup>7,15,16</sup> Ocorre redução dos reflexos da sede e da fome, aumento do limiar à dor, e prejuízo na regulação homeostática da temperatura corporal.<sup>15,16</sup>

Além dos fatores genéticos, também o estilo de vida, a atividade física,<sup>15</sup> os hábitos alimentares e toxicomanos, a situação socioeconômica e o nível de escolaridade influenciam profundamente o processo de envelhecimento.<sup>17</sup> Torna-se difícil avaliar a influência de cada uma dessas variáveis. No entanto, elas podem produzir diversos processos de envelhecimento, dependendo da presença ou ausência de determinados fatores e da sua intensidade.<sup>17</sup> Assim, um indivíduo sedentário sofre um envelhecimento diferente de um indivíduo que pratica atividade física intensa, embora possam ter a mesma idade cronológica. Isto realça a importância da promoção da saúde ao longo da vida na manutenção de um envelhecimento saudável.

## **5. PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O ENVELHECIMENTO**

As patologias que ocorrem com maior frequência nos idosos (Tabela 3) são designadas por patologias relacionadas com o envelhecimento.<sup>7,15</sup> Em geral, estas patologias são crônicas e podem causar períodos longos de morbidade grave, eventualmente mortalidade.<sup>18</sup> Durante o envelhecimento, surgem alterações estruturais e funcionais em todos os órgãos e sistemas; no entanto, para Martins (2003) os principais problemas de saúde

ocorrem no sistema nervoso central, aparelho locomotor, sistema cardiovascular e sistema respiratório.<sup>7</sup> Os idosos tendem a apresentar várias patologias em simultâneo – pluripatologia –, que se podem relacionar umas com as outras e aumentar a morbilidade. Além disso, as doenças podem manifestar-se de forma diferente da que ocorre nos adultos mais jovens (manifestações atípicas).

Campisi e colaboradores (2011) referem ser útil considerar as doenças associadas ao envelhecimento como pertencentes a uma de duas grandes categorias.<sup>18</sup> A primeira categoria engloba doenças em que há perda de função, essencialmente degenerativa. Nesta categoria, estão incluídas muitas das doenças neurodegenerativas, vários aspetos da doença cardiovascular, a degeneração macular, a osteoporose, a sarcopenia, entre outras.<sup>18</sup> A segunda categoria corresponde a doenças associadas ao ganho de função, geralmente hiperplásica. Fazem parte desta categoria, a hiperplasia prostática benigna, o espessamento arterial na aterosclerose (decorrente da proliferação das células do músculo liso) e o cancro.<sup>18</sup>

Em Portugal, as doenças que se revelam com maior prevalência nos idosos são as doenças cardiovasculares, músculo-esqueléticas, do aparelho respiratório, neoplasias e doenças do aparelho digestivo e da pele.<sup>7</sup>

O termo “síndromes geriátricas” é usado para designar situações clínicas encontradas nos idosos, que não seriam qualificáveis nas categorias de doenças específicas.<sup>19</sup> Das situações geralmente classificadas como síndromes geriátricas incluem-se as seguintes: *delírium*, quedas, fraqueza, tonturas, síncope, incontinência urinária, úlceras de pressão, declínio funcional, entre outras.<sup>19</sup> Estas condições clínicas são heterogéneas, multifatoriais e envolvem vários sistemas de órgãos. Em alguns casos, pode ocorrer desconexão entre o local da lesão fisiológica subjacente e o sintoma clínico resultante, por exemplo uma infeção do trato urinário pode precipitar *delírium*.<sup>19</sup>

Tabela 3. Problemas de saúde mais comuns nos idosos, com taxa elevada de prevalência (adaptado).<sup>7</sup>

---

**Sistema Nervoso Central**

- Demências (Alzheimer, demência vascular, demência de corpos de Lewy, associada ao Parkinson, associada a doenças sistêmicas...)
- Neuropatias
- Alteração dos padrões de sono
- *Delírium*
- Depressões

**Aparelho Locomotor**

- Doenças reumáticas (artropatias, osteoporose, polimialgia reumática ...)
- Instabilidade postural / quedas / fraturas
- Imobilidade

**Sistema Cardiovascular**

- Arteriosclerose
- Hipertensão arterial
- Cardiopatias (insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito...)

**Sistema Respiratório**

- Bronquite crônica
- Pneumonia
- Cancro do pulmão

**Sistema Urinário**

- Infecções urinárias
- Incontinência
- Perturbações renais

**Sistema Digestivo**

- Úlceras duodenais e gástricas
- Cancro gástrico e colo-retal
- Hepatopatias crônicas
- Cirrose

**Sistema Hematológico**

- Anemia
- Leucemias e linfomas
- Mieloma múltiplo

**Sistema Endócrino**

- Diabetes Mellitus
- Alterações da tiroide
- Obesidade

**Sistema Sensorial**

- Visão: cataratas, glaucoma

**Sistema Reprodutor**

- Hiperplasia benigna da próstata
  - Cancro da próstata
- 

As síndromes geriátricas são reconhecidas pela sua prevalência e relevância, apresentando implicações substanciais na qualidade de vida do idoso e vários desafios aos clínicos que cuidam desta população. A descrição dos referidos síndromes evidencia a

importância da realização de uma ampla avaliação clínica dos idosos, caso contrário, não será possível visualizar todos os seus problemas e as inter-relações entre eles.<sup>20</sup> Contudo, é possível envelhecer com sucesso, o ideal é ter uma atitude preventiva e promotora da saúde ao longo da vida. Um estilo de vida saudável (prática de exercício físico, alimentação variada e equilibrada, ...) e a participação ativa na sociedade contribuem para um envelhecimento bem-sucedido, prevenindo ou retardando as situações de doença ou dependência, bem como promovendo a autonomia.<sup>7</sup>

## **6. SÍNDROMES DO ENVELHECIMENTO PRECOCE (PROGERÓIDES)**

“When I grow up I want to be an old woman.”

Michelle Shocked

Algumas pessoas manifestam síndromes de envelhecimento precoce ou síndromes progeróides, que determinam a rapidez com que envelhecem. A síndrome de Hutchison-Gilford (HGFS, OMIM #176670<sup>1</sup>) ou Progeria (foi descrita, pela primeira vez, em 1886 pelo médico Jonathan Hutchinson e ratificada por Hasting Gilford, em 1904.<sup>21,22</sup> A HGFS apresenta uma incidência de cerca de 1 em cada 4 a 8 milhões de nados vivos.<sup>21-23</sup> É uma patologia rara (cerca de 150 casos relatados na literatura) com um modo de transmissão autossômica dominante.<sup>21</sup> Predomina no sexo masculino com uma relação de 1,5:1, e os caucasianos representam 97% dos casos.<sup>22</sup> Esta síndrome ocorre na sequência de uma mutação recorrente – c.1824C>T (p.Gly608Gly)<sup>2</sup> – no exão 11 do gene *LMNA* (MIM \*150330<sup>3</sup>), não sendo necessariamente hereditária.<sup>23-25</sup> No entanto, têm sido relatados casos

---

<sup>1</sup> <http://omim.org/entry/176670>

<sup>2</sup> Trata-se de uma substituição aparentemente silenciosa que ativa um sítio crítico dador 5' de *splice*, localizado no exão 11 do pré-mRNA (próximo da extremidade 3') e responsável pela produção de uma proteína truncada de lâmina A (com perda de 50 aminoácidos na extremidade C-terminal). A acumulação desta proteína mutada altera a forma da membrana nuclear, a estrutura da cromatina, a replicação do DNA e a diferenciação celular.

<sup>3</sup> <http://omim.org/entry/150330?search=LMNA&highlight=lmna>

em que a Progeria afeta mais do que um indivíduo no mesmo agregado familiar, de que é exemplo os cinco casos numa família Indiana descrita em 2005.<sup>23</sup> A esperança média de vida destes doentes é cerca de 13 anos, com longevidade máxima que pode variar dos 7 aos 27 anos.<sup>21</sup>

O fenótipo da HGPS é muito constante, o que torna os doentes com esta condição muito semelhantes. Os indivíduos são normais ao nascimento, manifestando as primeiras alterações no fim do primeiro ano de vida, através de um atraso do crescimento e má progressão ponderal.<sup>22</sup> A HGPS caracteriza-se por um envelhecimento precoce na primeira infância, apresentando um ritmo sete vezes superior ao normal, no qual ocorrem alterações em vários órgãos e sistemas, tais como, pele e pêlos (mais precoces), tecido celular subcutâneo, e sistema esquelético e cardiovascular.<sup>21-23</sup> Estes doentes apresentam fácies característica, alterações esclerodermoides, alopecia, baixa estatura, micrognatia, dentição anormal, perda de gordura subcutânea, veias do couro cabeludo proeminentes, deformidades articulares, anormalidades esqueléticas (osteólise, clavículas curtas, coxa valga, atraso no encerramento das suturas cranianas e da fontanela anterior, tórax em pera), aterosclerose, maturação sexual incompleta e desenvolvimento psicomotor adequado com inteligência normal.<sup>2,22,23</sup> As alterações cardiovasculares (aterosclerose generalizada grave, enfarte agudo do miocárdio, ...) são responsáveis por 75% das mortes nos doentes com a síndrome.<sup>21</sup>

Existem também outras síndromes progeróides – Wiedemann-Rautenstrauch, Cockayne, Werner, Emery-Dreifuss, Rothmund-Thomson, e Seckel –, que se caracterizam por sinais de envelhecimento e por se manifestarem em várias idades.<sup>2,21</sup>

Até ao momento, não há terapêutica específica para as síndromes progeróides, sendo apenas dirigida às complicações.<sup>22</sup> Os avanços recentes da biologia molecular e celular, com a identificação das alterações genéticas que determinam estas síndromes,<sup>26</sup> podem contribuir

para a obtenção de uma terapêutica mais específica, possibilitando também uma melhor compreensão dos mecanismos de envelhecimento da espécie humana.<sup>2</sup>

## **7. TEORIAS DO ENVELHECIMENTO**

Ao longo dos anos, as teorias biológicas do envelhecimento foram classificadas e organizadas de diversas formas dada a complexidade do tema. Em 1983, Hart e Turturro propuseram uma hierarquia de teorias: de base celular, baseadas em órgãos e sistemas, populacionais e integrativas.<sup>27,28</sup> Hayflick (1985) optou por uma classificação mais restrita das teorias: fundamentadas em órgãos, de base fisiológica, e de base genética.<sup>27,28</sup> Em 1990, Finch divide as teorias em dois grupos, as evolutivas e as não evolutivas. As primeiras explicariam o papel da senescência através dos grupos filogenéticos, enquanto as segundas abordariam os mecanismos celulares, fisiológicos e ambientais envolvidos no envelhecimento.<sup>27,28</sup> Numa revisão sobre o assunto, Arking (1998) sugeriu uma classificação dual, que teria em conta a origem das alterações associadas ao envelhecimento (acidental/estocástica ou sistêmica) e o nível onde são exercidas (intracelular ou extracelular).<sup>27,28</sup> Assim, uma teoria poderia ser simultaneamente intracelular e estocástica, ou extracelular e sistêmica e vice-versa.<sup>27,28</sup>

Embora várias classificações tenham sido propostas, é frequente a apresentação em dois grupos: teorias programadas ou deterministas e teorias estocásticas.<sup>15,29</sup> Segundo as teorias programadas, existem “relógios biológicos” responsáveis pela regulação do crescimento, maturidade, envelhecimento e morte.<sup>15,29</sup> As teorias estocásticas referem a ocorrência de agressões ambientais, que conduzem a danos aleatórios e progressivos a diferentes níveis (molecular e celular).<sup>15,29</sup> Mais recentemente, em 2003, Weinert e Timiras procederam a uma nova classificação das várias teorias em evolutiva, molecular-celular e sistêmica (Tabela 4).<sup>29</sup>

Tabela 4. Classificação e descrição das principais teorias do envelhecimento (adaptado).<sup>29</sup>

| Teorias                                  | Descrição                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evolutivas</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| – Acumulação de mutações                 | – Mutações que afetam a saúde em idade avançada escapam à seleção natural.                                                                                                                                                                  |
| – Soma descartável                       | – As células somáticas são mantidas somente para assegurar o êxito na reprodução, tornando-se descartáveis após esse período.                                                                                                               |
| – Pleiotropia antagonista                | – Os genes benéficos na juventude tornam-se deletérios na fase pós-reprodutiva.                                                                                                                                                             |
| <b>Moleculares – celulares</b>           |                                                                                                                                                                                                                                             |
| – Regulação de genes                     | – O envelhecimento é causado por alterações na expressão de genes que regulam o desenvolvimento e envelhecimento.                                                                                                                           |
| – Restrição de códons                    | – A fidelidade/ precisão de tradução do mRNA é prejudicada devido à incapacidade de descodificar códons no mRNA.                                                                                                                            |
| – Erro-catastrófico                      | – Com o envelhecimento, há um declínio na fidelidade da expressão genética, que resulta na autoamplificação de erros na síntese proteica.                                                                                                   |
| – Mutações somáticas                     | – Os danos moleculares acumulam-se principalmente no DNA/material genético. A acumulação gradual de danos moleculares aleatórios prejudica a regulação da expressão gênica.                                                                 |
| – Senescência celular/telômeros          | – O fenótipo do envelhecimento é causado pelo aumento na frequência de células senescentes. A senescência celular pode ser decorrente do encurtamento dos telômeros (senescência replicativa) ou do estresse celular (senescência celular). |
| – Radicais livres                        | – O metabolismo oxidativo produz radicais livres altamente reativos que, subsequentemente, causam danos nos lipídios, proteínas e DNA.                                                                                                      |
| – Glicosilação (AGEs)/ ligações cruzadas | – O acúmulo de AGEs nas proteínas da matriz extracelular tem consequências deletérias e contribui para o envelhecimento.                                                                                                                    |
| – Apoptose                               | – A morte celular programada ocorre por lesão do material genético celular.                                                                                                                                                                 |
| <b>Sistêmicas</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| – Neuroendócrina                         | – Alterações no controle neuroendócrino da homeostase resultam em mudanças fisiológicas relacionadas com o envelhecimento.                                                                                                                  |
| – Imunológica                            | – O declínio da função imune associada ao envelhecimento resulta na diminuição da resistência a doenças infecciosas e numa maior incidência de doenças autoimunes.                                                                          |
| – Ritmo/velocidade da vida               | – Há um potencial fixo de energia para o metabolismo de cada organismo vivo. “Viva rapidamente e morra jovem.”                                                                                                                              |

As teorias biológicas do envelhecimento explicam algumas das suas características, mas os mecanismos subjacentes ao processo ainda não são completamente conhecidos. Deste

modo, serão necessárias mais pesquisas para alcançar um consenso sobre os conceitos básicos que definem o envelhecimento.<sup>29</sup>

## **8. SENESCÊNCIA CELULAR**

A senescência celular foi descrita, pela primeira vez, há cerca de cinco décadas como sendo um processo que limita a proliferação de células humanas normais em cultura.<sup>30</sup> Este processo é uma forma especializada de paragem de crescimento permanente, confinada às células mitóticas, sendo induzido por vários estímulos estressantes.<sup>1</sup> Caracteriza-se pela resistência à apoptose e por um padrão alterado da regulação genética que se traduz pela expressão de alguns marcadores que são característicos, contudo não exclusivos, do estado de senescência.<sup>1</sup>

A característica principal do processo de senescência consiste na incapacidade de uma célula progredir no ciclo celular. A paragem de crescimento das células senescentes ocorre geralmente na fase G1 da mitose, com permanência da atividade metabólica.<sup>1</sup>

Os progressos obtidos no decurso das últimas cinco décadas, com o intuito de compreender a natureza e as causas da senescência celular, foram avassaladores. Várias evidências determinam que a senescência pode contribuir para diversos processos (Figura 4),<sup>31</sup> nomeadamente para a supressão tumoral, a reparação de tecidos e o envelhecimento. Em algumas circunstâncias, as células senescentes podem promover a progressão tumoral, o que constitui uma aparente contradição à sua ação supressora.<sup>30</sup>

À luz do conhecimento atual, considera-se que a resposta senescente é um fenótipo complexo. Campisi e colaboradores pressupõem que a senescência está envolvida na supressão tumoral, assim como na reparação de tecidos em organismos jovens.<sup>18</sup> O ponto negativo da resposta senescente revela-se apenas na vida tardia, quando a acumulação de

células senescentes promove uma inflamação crônica localizada e uma remodelação de tecidos, condições reconhecidas como promotoras de cancro.<sup>18,32</sup>

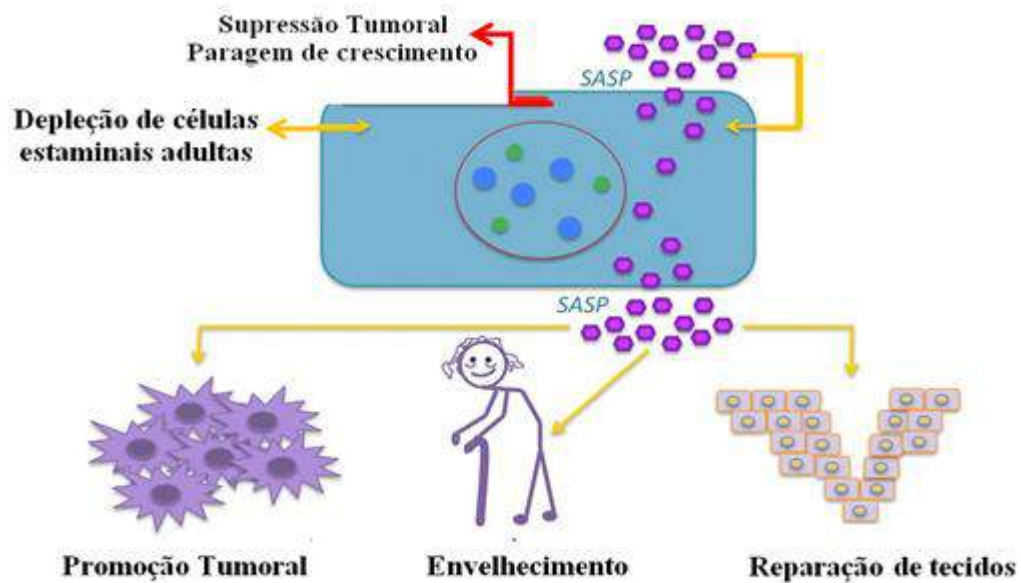


Figura 4. Principais processos que resultam da senescência celular.<sup>31</sup>

### 8.1. INDUTORES MOLECULARES DE SENESCÊNCIA CELULAR

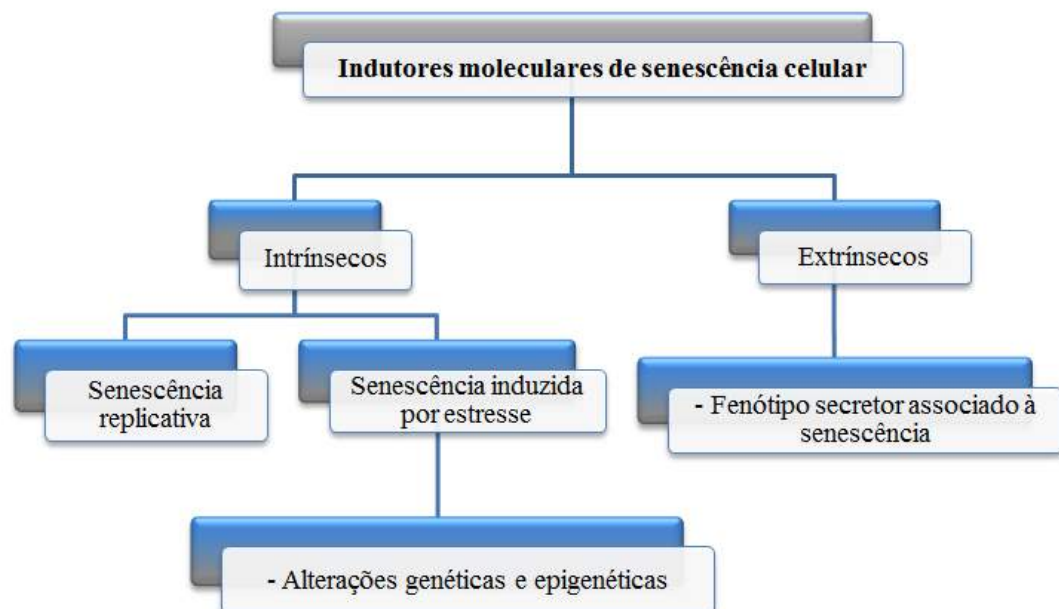


Figura 5. Principais indutores moleculares da senescência celular.<sup>1</sup>

A senescência celular é desencadeada pela resposta a vários estímulos intrínsecos e extrínsecos (Figura 5),<sup>1</sup> sendo mediada pelas vias de supressão tumoral que envolvem as proteínas p53 e p16INK4A/pRb.<sup>33</sup> Este processo foi inicialmente classificado em duas categorias: senescência replicativa e senescência induzida por estresse.<sup>1</sup> Hoje, sabe-se que os sinais extracelulares podem atuar de forma parácrina e induzir uma paragem de crescimento senescente.<sup>1</sup>

#### 8.1.1. Indutores intrínsecos

##### 8.1.1.1. Senescência replicativa

A senescência replicativa está associada aos telómeros, estruturas localizadas nas extremidades dos cromossomas, protegendo-as da degeneração e fusão com outros cromossomas, contribuindo para a estabilidade genómica<sup>34</sup> e para o emparelhamento de cromossomas homólogos.<sup>35</sup> Os telómeros são constituídos por sequências de seis nucleótidos – TTAGGG – unidas pelo complexo proteico telosoma-shelterin.<sup>36</sup>

Os tecidos humanos mostram encurtamento dos telómeros com a idade, associado aos ciclos de divisão celular, através da perda de pares de bases (pb) de DNA telomérico.<sup>35</sup> Verifica-se uma perda de cerca de 35 pb por ano, entre os quatro e os oitenta anos de idade.<sup>15</sup> A telomerase é uma enzima celular capaz de compensar este desgaste progressivo, através da adição de novas sequências de TTAGGG nas extremidades dos cromossomas.<sup>15,34</sup> Esta enzima é composta por dois componentes essenciais: a transcriptase reversa, e um componente de RNA (Terc) que serve como molde para a síntese de novas sequências teloméricas.<sup>37</sup> O comprimento dos telómeros resulta, portanto, do balanço entre a erosão produzida durante a divisão celular, o alongamento pela telomerase, e os processos baseados na recombinação.<sup>38</sup>

A senescência replicativa é secundária à disfunção telomérica (encurtamento dos telômeros ou alteração dos componentes do complexo shelterin).<sup>1,35</sup> Quando atingem um comprimento curto e crítico, os telômeros perdem a sua função e são reconhecidos como se fosse um dano no DNA.<sup>34</sup> Esta alteração conduz à ativação de pontos de controlo, nomeadamente da via p53/p21, ocorrendo paragem permanente do ciclo celular (senescência) ou apoptose (morte celular não programada), dependendo do tipo de célula.<sup>37</sup> A senescência impede assim a evolução, o crescimento e a transformação das células genomicamente instáveis com telômeros curtos.<sup>37</sup> Os telômeros criam uma espécie de “relógio biológico intrínseco” para o envelhecimento celular, explicando o limite de Hayflick’s da divisão celular (número máximo de divisões).<sup>39</sup>

#### 8.1.1.2. Senescência induzida por estresse

##### Alterações genéticas

O DNA pode ser sujeito a danos e a mutações.<sup>2</sup> Os danos referem-se a alterações físicas ou químicas na estrutura da dupla hélice. Pelo contrário, as mutações são alterações na sequência nucleotídica (deleções, inserções, substituições ou arranjos de pares de bases), que podem conduzir a proteínas não funcionais.<sup>2</sup> Resumidamente, as mutações alteram o conteúdo informativo da molécula de DNA, enquanto o dano no DNA modifica a sua estrutura. Por vezes, o próprio dano pode conduzir a mutações.<sup>2</sup>

Os danos no DNA podem ser causados por fatores extra ou intracelulares que perturbam a replicação e função do DNA.<sup>40</sup> Os principais fatores extrínsecos são substâncias químicas, radiação ultravioleta, radiação ionizante e vírus. Nos fatores intrínsecos incluem-se os radicais livres, tais como, as espécies reativas de oxigénio (ROS) e também reações químicas espontâneas, como é o caso da hidrólise.<sup>26</sup>

As ROS – superóxido, peróxido de hidrogénio, radicais de hidroxilo, ... – apresentam uma reatividade química elevada.<sup>2,39</sup> Estes radicais livres podem provocar danos não só nos ácidos nucleicos (oxidação de bases, deleções, mutações ou quebras na cadeia),<sup>2</sup> como também nos lípidos e nas proteínas,<sup>39</sup> com consequente perda de função destes.<sup>41</sup>

O DNA mitocondrial (mtDNA) é mais propenso a danos do que o DNA nuclear (nDNA), uma vez que não é protegido por histonas e por se encontrar próximo do local de produção das ROS. Acresce ainda o fato da reparação do mtDNA ser menos eficiente que a do nDNA.<sup>2</sup> O organismo possui mecanismos que controlam a toxicidade provocada pelas ROS, convertendo-as em espécies menos prejudiciais, a saber: superóxido dismutase, glutatíon peroxidase, catalase, entre outros.<sup>2,39,41</sup> Contudo, a produção das ROS pode ser de tal forma elevada que os mecanismos de defesa por vezes não são suficientes.

Ao contrário de outros componentes celulares, o DNA é insubstituível. A sua lesão pode conduzir a múltiplos efeitos (desregulação da expressão de genes e da função celular, alterações na transcrição, ...) dependendo da região do genoma afetada e do tipo de dano.<sup>2</sup>

A resposta celular é estritamente dependente da extensão do dano e da eficácia dos mecanismos de reparação.<sup>1,2</sup> Quando os danos são graves ou irreparáveis, desencadeia-se a paragem do ciclo celular que culmina na senescência ou na apoptose.<sup>1</sup> Ambos os processos são extremamente dependentes da via p53. Pode também ocorrer autofagia, um processo celular catabólico que mantém a homeostase.<sup>42</sup>

O estresse oncogénico (sinais mitóticos originados por oncogenes) constitui igualmente um indutor potente de senescência.<sup>31</sup> Nas células com expressão aumentada de oncogenes ocorre a ativação de duas vias sinalizadoras que determinam a senescência.<sup>30</sup> São elas a resposta ao dano no DNA (DDR), e o fenótipo secretor de células senescentes (SAHF).<sup>1</sup> Perante uma deficiente ativação, desencadeia-se a proliferação celular que conduz à génese tumoral.<sup>1</sup>

### Alterações epigenéticas: remodelação da cromatina

O termo epigenética refere-se a um número de modificações bioquímicas da cromatina que, não alterando a sequência primária do DNA, têm um importante papel na regulação e controlo da expressão génica.<sup>1,43,44</sup> Herdada durante a divisão celular,<sup>1,43</sup> além da sequência de DNA, a epigenética mantém a integridade do genoma e a identidade celular.<sup>44</sup>

Há dois mecanismos principais de regulação epigenética com remodelação da cromatina: metilação do DNA e modificação de histonas.<sup>40,45</sup> Enquanto a metilação do DNA é repressiva, as modificações das histonas e suas variantes podem levar à ativação ou repressão da transcrição dos genes.<sup>1</sup> Estes eventos epigenéticos são controlados por um subgrupo específico de proteínas (DNA metiltransferases, histona lisina metiltransferase, e histonas acetilases e desacetilases) que modulam a expressão dos genes.<sup>45</sup>

As alterações epigenéticas estão envolvidas quer na senescência replicativa, quer na induzida por estresse.<sup>1</sup> No que diz respeito à senescência replicativa, verificou-se uma complexa relação entre o estado dos telómeros e as modificações epigenéticas. Relativamente à senescência induzida por estresse, alguns fármacos são capazes de perturbar a organização da cromatina e induzir senescência prematura.<sup>1</sup> Além disso, durante o processo de senescência celular, alguns genes sofrem metilação *de novo*, levando assim à inativação de genes-chaves envolvidos nos processos celulares.<sup>45</sup>

### Alterações epigenéticas: micro-RNAs

Os micro-RNAs (miRNAs) são RNAs de pequeno tamanho (19 a 22 nucleótidos),<sup>46,47</sup> não codificantes que controlam a expressão pós-transcricional de genes, quer inibindo a tradução, quer induzindo a degradação de mRNAs alvo.<sup>1,46-49</sup> Estes RNAs são capazes de regular a expressão de múltiplos produtos de genes, através da interação com a região 3' não traduzida (3'UTR) do mRNA. A ligação do miRNA com os 3'UTR pára a tradução do

mRNA ou induz a sua degradação, dependendo do grau de complementaridade entre as duas sequências.<sup>1,46,47</sup>

A capacidade dos miRNAs para regular uma variedade de genes possibilita a indução de alterações em múltiplos processos e vias, tais como, a apoptose, a proliferação e a diferenciação celular. Os miRNAs podem, portanto, facilitar as mudanças celulares complexas necessárias para ocorrer senescência celular.<sup>46</sup>

Vários miRNAs têm sido implicados na regulação da via p53 durante a senescência celular. São exemplo, o miR-217 e miR-34 que têm como alvo o gene *SIRT1* desacetilase (MIM \*604479<sup>4</sup>).<sup>48</sup> As proteínas SIRT1 (sirtuinas) são desacetilases de classe III envolvidas na resposta ao estresse e na regulação do metabolismo e biologia celulares,<sup>15</sup> atuando através da desacetilação de vários substratos incluindo a p53.<sup>50</sup> A diminuição da expressão de SIRT1 por estes miRNAs permite a manutenção da acetilação da p53, resultando na sua estabilização e na indução da senescência.<sup>48</sup> Pelo contrário, a desacetilação da p53 promove a sobrevivência da célula.

#### 8.1.2. Indutores Extrínsecos: fenótipo secretor associado à senescência

As células senescentes mostram alterações evidentes no seu padrão de expressão genética, envolvendo genes relacionados com o ciclo celular e outros processos da célula.<sup>1</sup> Entre as principais alterações, há a realçar o aumento dos níveis de mRNA e da secreção de numerosas citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteases. Estas características das células senescentes são denominadas o fenótipo secretor associado à senescência (SASP).<sup>1,18,30,33</sup> Estes fatores conduzem à ativação de vias de supressão tumoral, estabelecendo e mantendo a paragem do crescimento da senescência.<sup>18,30,33</sup>

---

<sup>4</sup> <http://omim.org/entry/604479?search=sirt1&highlight=sirt1>

O SASP ocorre numa variedade de células proliferativas (fibroblastos, células epiteliais, células endoteliais, astrócitos, etc), podendo ter efeitos autócrinos e parácrinos. Além disso, estes efeitos são benéficos ou maléficos, dependendo do contexto fisiológico.<sup>18,30</sup> Entre outras funções, o SASP permite que as células danificadas comuniquem o seu estado às células circundantes, podendo funcionar como estímulo à regeneração e/ou reparação de tecidos após lesão.<sup>18,30,33</sup> A resposta senescente, através do SASP, inclui também mecanismos que facilitam a eventual limpeza de células senescentes dos tecidos. As quimiocinas e citocinas secretadas podem atrair e ativar células do sistema imunitário que têm como alvo as células senescentes, conduzindo à morte.<sup>18,30</sup>

No que diz respeito a efeitos maléficos, a literatura refere que as doenças associadas ao envelhecimento possam ser alimentadas por sinais de dano propagados pelo SASP. É disso exemplo a indução de malignidade nas células vizinhas, através da modificação na estrutura e função dos tecidos.<sup>18,30,31,33</sup>

## 8.2. SENESCÊNCIA CELULAR E ENVELHECIMENTO

Os primeiros estudos da senescência celular *in vivo* mostram que as células senescentes aumentam de número com a idade.<sup>31</sup> O aumento ocorre principalmente nos tecidos que contêm células mitoticamente competentes, tendo sido documentado em vários tecidos de roedores, primatas e no Homem.<sup>30,31</sup> Além disso, verificou-se a associação entre as patologias relacionadas com o envelhecimento e os mecanismos indutores de senescência prematura (Tabela 5).<sup>1</sup>

Dados recentes sugerem dois mecanismos – depleção das células estaminais adultas e inflamação crónica provocada pelo SASP – a partir dos quais a senescência celular pode conduzir ativamente ao envelhecimento e às patologias associadas à idade.<sup>30,31</sup>

Tabela 5. Patologias associadas à estimulação de processos que conduzem a senescência celular prematura (adaptado).<sup>1</sup>

| Patologia                                 | Mecanismos indutores de senescência prematura     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Envelhecimento Prematuro</b>           |                                                   |
| - Síndrome de Hutchinson-Gilford/Progeria | - Alteração na estrutura nuclear e nucleolar      |
| - Síndrome de Werner                      | - Encurtamento dos telômeros                      |
| - Ataxia-telangiectasia                   | - Encurtamento dos telômeros                      |
|                                           | - SASP                                            |
| <b>Doenças Cardiovasculares</b>           |                                                   |
| - Aterosclerose                           | - Encurtamento dos telômeros                      |
|                                           | - Disfunção mitocondrial                          |
|                                           | - Autofagia                                       |
|                                           | - Senescência de células endoteliais progenitoras |
| - Insuficiência Cardíaca                  | - Encurtamento dos telômeros                      |
|                                           | - Autofagia                                       |
|                                           | - Disfunção mitocondrial                          |
|                                           | - Senescência de células estaminais cardíacas     |
| - Hipertensão                             | - Senescência de células endoteliais progenitoras |
| <b>Doenças Neurodegenerativas</b>         |                                                   |
| - Alzheimer                               | - Encurtamento dos telômeros                      |
|                                           | - Disfunção mitocondrial                          |
|                                           | - Autofagia                                       |
| - Parkinson                               | - Encurtamento dos telômeros                      |
|                                           | - Disfunção mitocondrial                          |
|                                           | - Autofagia                                       |
| - Esclerose lateral amiotrófica           | - Disfunção mitocondrial                          |
| <b>Doenças Hematológicas</b>              |                                                   |
| - Anemia de Fanconi                       | - Encurtamento dos telômeros                      |
| - Disceratose Congênita                   | - Encurtamento dos telômeros                      |
| - Anemia Aplástica                        | - Encurtamento dos telômeros                      |
| <b>Doenças Pulmonares</b>                 |                                                   |
| - Enfisema Pulmonar                       | - Encurtamento dos telômeros                      |
| - Fibrose Pulmonar                        | - Encurtamento dos telômeros                      |
| <b>Doenças Músculo-esqueléticas</b>       |                                                   |
| - Osteoartrite                            | - SASP                                            |
| <b>Outras patologias</b>                  |                                                   |
| - Degeneração macular relacionada à idade | - Disrupção lisossomal e autofagia                |
| - Hiperplasia benigna da próstata         | - SASP                                            |

O corpo humano possui uma extraordinária capacidade de renovação dos tecidos ao longo da vida. Esta capacidade de auto-renovação contínua é mantida por reservatórios de

células estaminais que asseguram a regeneração dos tecidos e a integridade dos órgãos durante o envelhecimento e perante vários fatores de estresse.<sup>36,51</sup>

As células estaminais adultas são capazes de se tornarem senescentes. Assim, a senescência celular pode ser responsável, pelo menos em parte, pelo declínio do número e/ou função das células estaminais nos organismos adultos que evoluem para a anciania. Uma acumulação de células estaminais senescentes poderá contribuir para a diminuição da reparação e regeneração dos tecidos, o que constitui uma característica dos organismos envelhecidos (Figura 6).<sup>2,18,31</sup> Em segundo lugar, as células senescentes secretam o SASP que controla processos vitais, tais como, o crescimento, a diferenciação e a mobilidade celular, bem como a estrutura e vascularização dos tecidos. Por conseguinte, estes fatores podem perturbar a estrutura e função dos tecidos, incluindo a das células estaminais.<sup>18,31</sup>

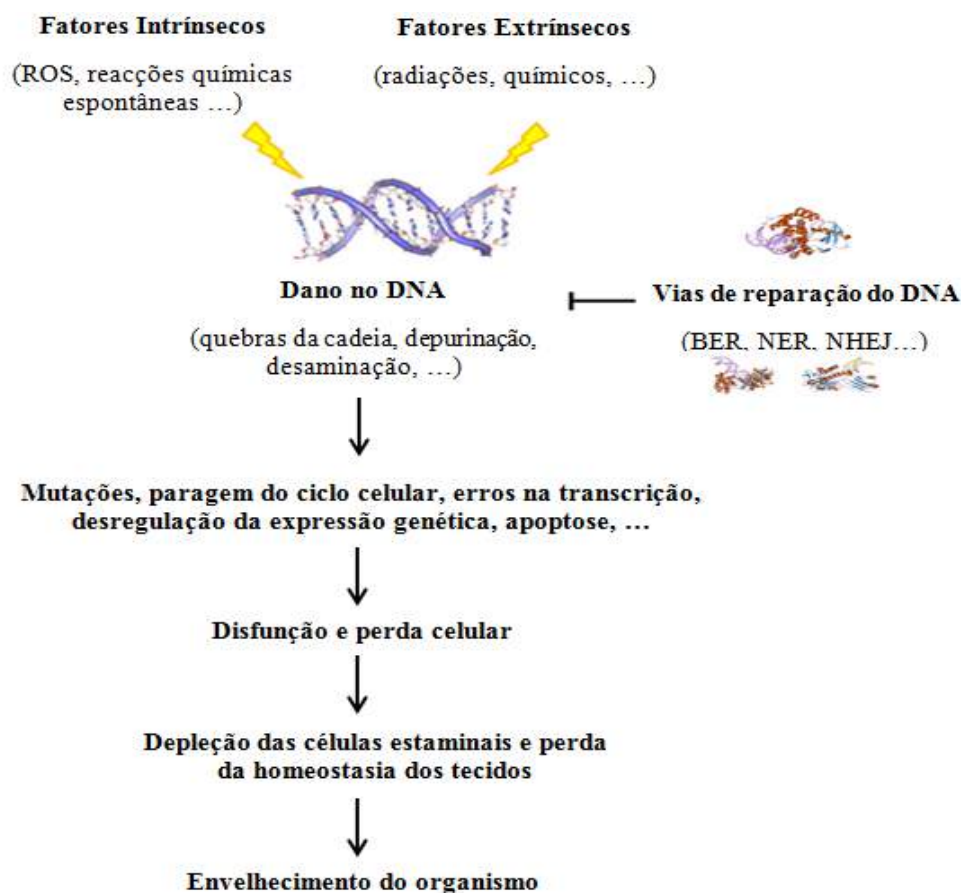


Figura 6. Depleção das células estaminais adultas e envelhecimento do organismo.<sup>2</sup>

Do SASP fazem parte citocinas inflamatórias e outros mediadores de reações inflamatórias. Uma das características dos tecidos envelhecidos prende-se com um nível baixo de inflamação crónica sem infeção microbiana evidente. As células senescentes podem, por conseguinte, constituir uma fonte de inflamação “estéril”, que é característica dos tecidos envelhecidos, e um condutor para múltiplas patologias relacionadas com a idade, tanto degenerativas como hiperplásicas (Figura 7).<sup>15,18,31</sup>

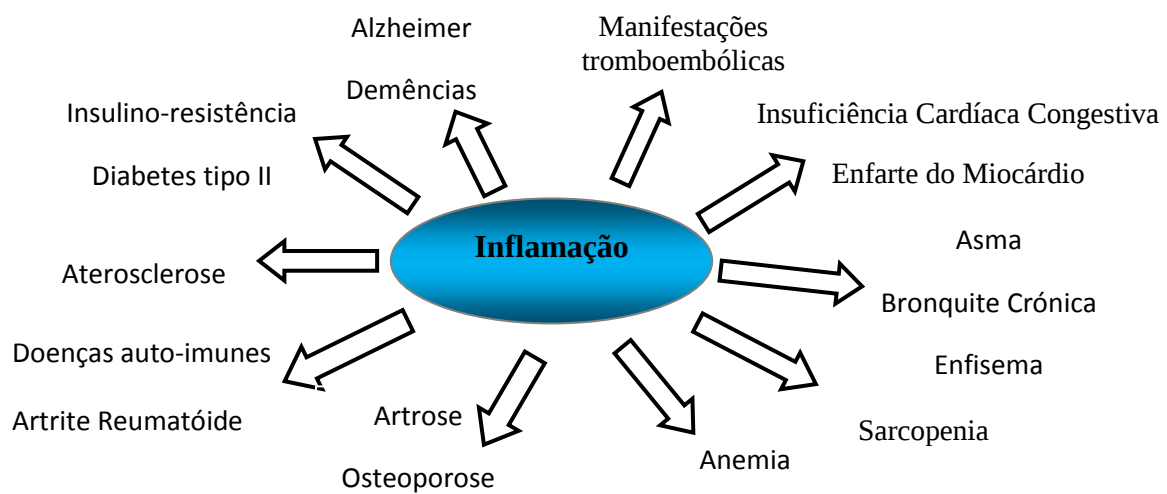


Figura 7. Inflamação, envelhecimento e patologias associadas à idade.<sup>15</sup>

## **9. CONCLUSÃO**

O envelhecimento progressivo da população mundial é atualmente um problema pertinente a nível médico, social e económico, que tem sido objeto de estudo sob várias abordagens. A investigação das bases celulares e moleculares do envelhecimento visa compreender a fase final do desenvolvimento, ou seja, o declínio contínuo das funções vitais conducente à morte.

Com o decorrer dos anos, são várias as alterações estruturais e funcionais que surgem no organismo humano. Estas mudanças tornam os idosos mais vulneráveis ao desenvolvimento de várias patologias, geralmente crónicas e causadoras de morbilidade, eventualmente mortalidade. As síndromes progeróides demonstram que as alterações nas vias de reparação do DNA podem acelerar o fenótipo de envelhecimento. Apesar destas síndromes não serem uma cópia perfeita do fenótipo normal de envelhecimento, o seu estudo mostra-nos o caminho para uma melhor compreensão deste processo.

Várias teorias têm sido propostas para elucidar o envelhecimento das células, processo multifatorial que envolve efeitos cumulativos de influências extrínsecas, assim como processos moleculares intrínsecos. Assim, as teorias biológicas do envelhecimento explicam algumas das suas características, mas os mecanismos subjacentes ao processo ainda não são completamente conhecidos. Muitos avanços foram alcançados nos últimos anos, havendo um maior leque de informação sobre os mecanismos indutores de senescência, nomeadamente o encurtamento dos telómeros, o dano no DNA (nuclear e mitocondrial), o papel das ROS e as modificações epigenéticas. À luz dos conhecimentos atuais, foi aceite a hipótese do envolvimento ativo das células estaminais senescentes no envelhecimento e nas doenças relacionadas com a idade. A acumulação de danos celulares ao longo da vida leva à ativação de complexas vias de sinalização (nomeadamente a via do p53 e p16INK4A/pRb) que irão conduzir ao processo de senescência. Hoje, a senescência celular é considerada um fenótipo

ativo, que apresenta um profundo impacto na patofisiologia dos órgãos, através da indução de inflamação, e da alteração funcional e estrutural de células e tecidos.

Perspectiva-se que os estudos em curso revelem novos e significantes dados sobre potenciais alvos de intervenção farmacoterapêutica. Pretende-se melhorar a resposta celular ao estresse e estimular os mecanismos de defesa durante o envelhecimento, nomeadamente no combate às doenças relacionadas com a idade.

## **10. AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo e co-orientadora Inv. Doutora Luísa Maria Quental Mota Vieira pela disponibilidade, simpatia, auxílio e pelos seus ensinamentos.

À minha família, em especial à minha mãe, por sempre acreditar em mim e pelo seu apoio em todos os momentos da minha vida.

Ao Pedro por me dar força nos momentos mais difíceis e por estar sempre disponível para me alegrar.

## **11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Beltrami AP, Cesseli D, Beltrami CA. At the stem of youth and health. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;129:3-20.
2. Freitas AA, Magalhães JP de. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2011;728:12-22.
3. Wiser D, Papatheodorou I, Ziehm M, Thornton JM. Computational biology for ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*. 2011;366(1561):51-63.
4. Turker M. Ageing. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. 2009:1-8.
5. Peysselon F, Ricard-Blum S. Understanding the biology of aging with interaction networks. *Maturitas*. 2011;69:126-130.
6. Areosa SVC, Areosa AL. Envelhecimento e dependência: desafios a serem enfrentados = Aging and dependence: challenges to be faced. *Revista Textos & Contextos*. 2008;7(1):138-150.
7. Martins RML. Envelhecimento e saúde: um problema social emergente. *Millenium*. 2003;27.
8. Segunda Assembleia Mundial sobre o Envelhecimento. População e envelhecimento: factos e números [documento eletrónico]. Madrid: Nações Unidas; 2002 [atualizado em abril de 2002; citado em março de 2013]. Disponível em:  
<http://www.unric.org/html/portuguese/ecosoc/ageing/Idosos-Factos.pdf>
9. Department of Economic and Social Affairs. Population ageing and development 2012 [documento eletrónico]. New York: United Nations; 2012 [atualizado em setembro de 2012; citado em março de 2013]. Disponível em:  
[http://www.un.org/esa/population/publications/2012WorldPopAgeingDev\\_Chart/2012PopAg](http://www.un.org/esa/population/publications/2012WorldPopAgeingDev_Chart/2012PopAg)

[eingandDev\\_WallChart.pdf](#)

10. Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2009 [documento eletrónico]. New York: United Nations; 2009 [citado em março de 2013]. Disponível em: [http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009\\_WorkingPaper.pdf](http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009_WorkingPaper.pdf)
11. Instituto Nacional de Estatística, PORDATA. População residente segundo os Censos: total e por grandes grupos etários – Portugal [web page]; 2012 [atualizado em novembro de 2012; citado em março de 2013]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Portugal/Populacao+residente+segundo+os+Censos+total+e+por+grandes+grupos+etarios-512>
12. Instituto Nacional de Estatística, PORDATA. Indicadores de envelhecimento segundo os Censos [web page]; 2012 [atualizado em novembro de 2012; citado em março de 2013]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento+segundo+os+Censos-525>
13. Pinto AM. Reflexão sobre o envelhecimento em Portugal. *Geriatrics*. 2006;2(11):74-86.
14. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011, resultados definitivos Portugal. Lisboa: INE, IP; 2011.
15. Pinto AM, Botelho MA. Fisiopatologia do Envelhecimento. In: Pinto AM (coord.). *Fisiopatologia: fundamentos e aplicações*. Lisboa: LIDEL; 2007. p. 493-514.
16. Tibo MGM. Alterações anatómicas e fisiológicas do idoso = Physiological and anatomical changes in elderly. *Revista Médica Ana Costa*. 2007;12(2).
17. Fachine BRA, Trompieri N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. *InterSciencePlace: Revista Científica Internacional*. 2012;1(7):106-194.

18. Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Seminars in Cancer Biology*. 2011;21:354-9.
19. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780–791.
20. Moraes EN, Marino MCA, Santos RR. Principais síndromes geriátricas = Main geriatric syndromes. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(1):54-66.
21. Coutinho HDM, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF, Nóbrega RB. Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model. *Immunity & Ageing* 2009;6(4):1-7.
22. Lima LL, Pereira PMR, Eiras JC, Ribas CBR, Schettini RA. Você conhece esta síndrome? = Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):165-6.
23. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian Journal of Dermatology, Venereol Leprol*. 2010;76:591-2.
24. Wang L, Yang W, Ju W, Wang P, Zhao X, Jenkins EC, et al. A proteomic study of Hutchinson–Gilford progeria syndrome: Application of 2D-chromatography in a premature aging disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;417:1119–1126.
25. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing. *Nat Cell Biol*. 2008;10(4): 452–9.
26. Kourtis N, Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *EMBO Journal*. 2011;30(13):2520-2531.
27. Rodrigues VB. Estudo da participação do sistema dopaminérgico na formação da memória de reconhecimento em ratos. [tese]. Porto Alegre; Pontifícia Universidade

- Católica do Rio Grande do Sul, Instituto de Geriatria e Gerontologia; 2006.
28. Palma KAXA. Efeitos do envelhecimento e do estresse crônico sobre a memória declarativa. [tese]. Porto Alegre; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Instituto de Geriatria e Gerontologia; 2007.
  29. Teixeira INDO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas = Biology of aging: theories, mechanisms, and perspectives. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;15(6):2845-2857.
  30. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective. *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21(1):107-112.
  31. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J. Cell Biol*. 2011;192(4):547-556.
  32. Giaimo S, Fagagna FD. Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? *Aging Cell*. 2012;11:378-383.
  33. Sabin RJ, Anderson RM. Cellular Senescence - its role in cancer and the response to ionizing radiation. *Genome Integrity*. 2011;2(7):1-9.
  34. Donate LE, Blasco MA. Telomeres in cancer and ageing. *Phil Trans R Soc B*. 2011;366:76-84.
  35. Takubo k, Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Ishikawa N, Sawabe M, Kurabayashi R, et al. Changes of telomere length with aging. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):197-206.
  36. Zhang J, Ju Z. Telomere, DNA damage, and oxidative stress in stem cell aging. *Birth Defects Research (Part C)*. 2010;90:297-307.
  37. Figura GV, Hartmann D, Song Z, Rudolph KL. Role of telomere dysfunction in aging and its detection by biomarkers. *J Mol Med*. 2009;87:1165-1171.
  38. Flores I, Blasco MA. The role of telomeres and telomerase in stem cell aging. *FEBS*

- Letters. 2012;584:3826-3830.
39. Hung A. Damage-based theories of aging and future treatment schemes. *International Journal of Scientific & Engineering Research*. 2011;2(1):1-4.
  40. Shin D-M, Kucia M, Ratajczak MZ. Nuclear and chromatin reorganization during cell senescence and aging – a mini-review. *Gerontology*. 2011;57:76-84.
  41. Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends in Cell Biology*. 2011;21(10):569-576.
  42. Li W, Vijg J. Measuring genome instability in aging – a mini-review. *Gerontology*. 2012;58:129-138.
  43. Oliveira NFP. Alterações no Epigenoma e o Hábito de Fumar = Epigenome Changes and the Smoking Habit. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2011;14(4):101-6.
  44. Cortesão ENBR. Nutrição e alterações epigenéticas na síndrome mielodisplásica. [tese]. Coimbra; Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina; 2010.
  45. Carnero A, LLeonart ME. Epigenetic mechanisms in senescence, immortalisation and cancer. *Biological Reviews*. 2011;86:443–455.
  46. Lafferty-Whyte K, Cairney CJ, Jamieson NB, Oien KA, Keith WN. Pathway analysis of senescence-associated miRNA targets reveals common processes to different senescence induction mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009:1-12.
  47. Feliciano A, Sánchez-Sendra B, Kondoh H, LLeonart ME. MicroRNAs regulate key effector pathways of senescence. *Journal of Aging Research*. 2011:1-11.
  48. Martinez I, Almstead LL, DiMaio D. MicroRNAs and senescence. *AGING*. 2011;3(2):77-8.
  49. Dimmeler S, Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol Med*. 2013;5:180–190.

50. Yi J, Luo J. SIRT1 and p53, effect on cancer, senescence and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(8):1-13.
51. Sahin E, DePinho R. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *NATURE*. 2010;464:520-8.

## **12. ANEXOS**



[FREQUENTLY ASKED QUESTIONS](#) | [CONTACT ICMJE](#)

SEARCH

- [About ICMJE](#)
- [Uniform Requirements for Manuscripts \(URM\)](#)
- [Journals Following URM](#)
- [Updates & Editorials](#)
- [Archives](#)
- [External Links](#)

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:

Manuscript Preparation and Submission: Preparing a Manuscript for Submission to a Biomedical Journal

Editors and reviewers spend many hours reading manuscripts, and therefore appreciate receiving manuscripts that are easy to read and edit. Much of the information in a journal's Instructions to Authors is designed to accomplish that goal in ways that meet each journal's particular editorial needs. The following information provides guidance in preparing manuscripts for any journal.

#### General Principles

The text of observational and experimental articles is usually (but not necessarily) divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. This so-called "IMRAD" structure is not an arbitrary publication format but rather a direct reflection of the process of scientific discovery. Long articles may need subheadings within some sections (especially Results and Discussion) to clarify their content. Other types of articles, such as case reports, reviews, and editorials, probably need to be formatted differently.

Electronic formats have created opportunities for adding details or whole sections, layering information, cross-linking or extracting portions of articles, and the like only in the electronic version. Authors need to work closely with editors in developing or using such new publication formats and should submit supplementary electronic material for peer review.

Double-spacing all portions of the manuscript—including the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables, and legends—and generous margins make it possible for editors and reviewers to edit the text line by line and add comments and queries directly on the paper copy. If manuscripts are submitted electronically, the files should be double-spaced to facilitate printing for reviewing and editing.

Authors should number all of the pages of the manuscript consecutively, beginning with the title page, to facilitate the editorial process.

#### Reporting Guidelines for Specific Study Designs

Research reports frequently omit important information. [Reporting guidelines](#) have been developed for a number of study designs that some journals may ask authors to follow. Authors should consult the Information for Authors of the journal they have chosen.

The general requirements listed in the next section relate to reporting essential elements for all study designs. Authors are encouraged also to consult reporting guidelines relevant to their specific research design. A good source of reporting guidelines is the EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org>)

[/home/](#)).

#### Title Page

The title page should have the following information:

1. Article title. Concise titles are easier to read than long, convoluted ones. Titles that are too short may, however, lack important information, such as study design (which is particularly important in identifying randomized, controlled trials). Authors should include all information in the title that will make electronic retrieval of the article both sensitive and specific.
2. Authors' names and institutional affiliations. Some journals publish each author's highest academic degree(s), while others do not.
3. The name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed.
4. Disclaimers, if any.
5. Contact information for corresponding authors. The name, mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence about the manuscript (the "corresponding author;" this author may or may not be the "guarantor" for the integrity of the study). The corresponding author should indicate clearly whether his or her e-mail address can be published.
6. The name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed or a statement that reprints are not available from the authors.
7. Source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these.
8. A running head. Some journals request a short running head or footline, usually no more than 40 characters (including letters and spaces) at the foot of the title page. Running heads are published in most journals, but are also sometimes used within the editorial office for filing and locating manuscripts.
9. Word counts. A word count for the text only (excluding abstract, acknowledgments, figure legends, and references) allows editors and reviewers to assess whether the information contained in the paper warrants the amount of space devoted to it, and whether the submitted manuscript fits within the journal's word limits. A separate word count for the Abstract is useful for the same reason.
10. The number of figures and tables. It is difficult for editorial staff and reviewers to determine whether the figures and tables that should have accompanied a manuscript were actually included unless the numbers of figures and tables are noted on the title page.

#### Conflict of Interest Notification Page

To prevent potential conflicts of interest from being overlooked or misplaced, this information needs to be part of the manuscript. The ICMJE has developed a uniform disclosure form for use by ICMJE member journals ([http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)). Other journals are welcome to adopt this form. Individual journals may differ in where they include this information, and some journals do not send information on conflicts of interest to reviewers. (See [Section II. D. Conflicts of Interest](#).)

#### Abstract

Structured abstracts are preferred for original research and systematic reviews. The abstract should provide the context or background for the study and should state the study's purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), principal conclusions, and funding sources. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. Articles on clinical trials should contain abstracts that include the items that the CONSORT group has identified as

essential (<http://www.consort-statement.org/?=1190>).

Because abstracts are the only substantive portion of the article indexed in many electronic databases, and the only portion many readers read, authors need to be careful that they accurately reflect the content of the article. Unfortunately, the information contained in many abstracts differs from that in the text (7). The format required for structured abstracts differs from journal to journal, and some journals use more than one format; authors need to prepare their abstracts in the format specified by the journal they have chosen.

The ICMJE recommends that journals publish the trial registration number at the end of the abstract. The ICMJE also recommends that, whenever a registration number is available, authors list that number the first time they use a trial acronym to refer to either the trial they are reporting or to other trials that they mention in the manuscript.

### Introduction

Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). State the specific purpose or research objective of, or hypothesis tested by, the study or observation; the research objective is often more sharply focused when stated as a question. Both the main and secondary objectives should be clear, and any prespecified subgroup analyses should be described. Provide only directly pertinent references, and do not include data or conclusions from the work being reported.

### Methods

The Methods section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written; all information obtained during the study belongs in the Results section.

### Selection and Description of Participants

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria and a description of the source population. Because the relevance of such variables as age and sex to the object of research is not always clear, authors should explain their use when they are included in a study report—for example, authors should explain why only participants of certain ages were included or why women were excluded. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way. When authors use such variables as race or ethnicity, they should define how they measured these variables and justify their relevance.

### Technical Information

Identify the methods, apparatus (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well-known; describe new or substantially modified methods, give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data. These methods should also be summarized in the abstract.

### Statistics

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as *P* values, which fail to convey important information about

effect size. References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated). Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

## Results

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text; emphasize or summarize only the most important observations. Extra or supplementary materials and technical detail can be placed in an appendix where they will be accessible but will not interrupt the flow of the text, or they can be published solely in the electronic version of the journal.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as “random” (which implies a randomizing device), “normal,” “significant,” “correlations,” and “sample.”

Where scientifically appropriate, analyses of the data by such variables as age and sex should be included.

## Discussion

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them in the context of the totality of the best available evidence. Do not repeat in detail data or other information given in the Introduction or the Results section. For experimental studies, it is useful to begin the discussion by briefly summarizing the main findings, then explore possible mechanisms or explanations for these findings, compare and contrast the results with other relevant studies, state the limitations of the study, and explore the implications of the findings for future research and for clinical practice.

Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. In particular, avoid making statements on economic benefits and costs unless the manuscript includes the appropriate economic data and analyses. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but label them clearly as such.

## References

### General Considerations Related to References

Although references to review articles can be an efficient way to guide readers to a body of literature, review articles do not always reflect original work accurately. Readers should therefore be provided with direct references to original research sources whenever possible. On the other hand, extensive lists of references to original work on a topic can use excessive space on the printed page. Small numbers of references to key original papers often serve as well as more exhaustive lists, particularly since references can now be added to the electronic version of published papers, and since electronic literature searching allows readers to retrieve published literature efficiently.

Avoid using abstracts as references. References to papers accepted but not yet published should be designated as “in press” or “forthcoming”; authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as “unpublished observations” with written permission from the source.

Avoid citing a “personal communication” unless it provides essential information not available from a

public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. For scientific articles, obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication.

Some but not all journals check the accuracy of all reference citations; thus, citation errors sometimes appear in the published version of articles. To minimize such errors, references should be verified using either an electronic bibliographic source, such as PubMed or print copies from original sources. Authors are responsible for checking that none of the references cite retracted articles except in the context of referring to the retraction. For articles published in journals indexed in MEDLINE, the ICMJE considers PubMed the authoritative source for information about retractions. Authors can identify retracted articles in MEDLINE by using the following search term, where pt in square brackets stands for publication type: Retracted publication [pt] in PubMed.

#### Reference Style and Format

The Uniform Requirements style for references is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the NLM for its databases. Authors should consult [NLM's Citing Medicine](#) for information on its recommended formats for a variety of reference types. Authors may also consult [sample references](#), a list of examples extracted from or based on Citing Medicine for easy use by the ICMJE audience; these sample references are maintained by NLM.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the list of Journals Indexed for MEDLINE, posted by the NLM on the [Library's Web site](#). Journals vary on whether they ask authors to cite electronic references within parentheses in the text or in numbered references following the text. Authors should consult with the journal to which they plan to submit their work.

#### Tables

Tables capture information concisely and display it efficiently; they also provide information at any desired level of detail and precision. Including data in tables rather than text frequently makes it possible to reduce the length of the text.

Type or print each table with double-spacing on a separate sheet of paper. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Do not use internal horizontal or vertical lines. Give each column a short or an abbreviated heading. Authors should place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain all nonstandard abbreviations in footnotes, and use the following symbols, in sequence:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶, etc.

Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge that source fully.

Additional tables containing backup data too extensive to publish in print may be appropriate for publication in the electronic version of the journal, deposited with an archival service, or made available to readers directly by the authors. An appropriate statement should be added to the text to inform readers that this additional information is available and where it is located. Submit such tables for consideration with the paper so that they will be available to the peer reviewers.

### Illustrations (Figures)

Figures should be either professionally drawn and photographed, or submitted as photographic-quality digital prints. In addition to requiring a version of the figures suitable for printing, some journals now ask authors for electronic files of figures in a format (for example, JPEG or GIF) that will produce high-quality images in the Web version of the journal; authors should review the images of such files on a computer screen before submitting them to be sure they meet their own quality standards.

For x-ray films, scans, and other diagnostic images, as well as pictures of pathology specimens or photomicrographs, send sharp, glossy, black-and-white or color photographic prints, usually 127 x 173 mm (5 x 7 inches). Although some journals redraw figures, many do not. Letters, numbers, and symbols on figures should therefore be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Figures should be made as self-explanatory as possible, since many will be used directly in slide presentations. Titles and detailed explanations belong in the legends—not on the illustrations themselves.

Photomicrographs should have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background.

Photographs of potentially identifiable people must be accompanied by written permission to use the photograph.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the figure. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transparencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced might be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays the additional cost.

Authors should consult the journal about requirements for figures submitted in electronic formats.

### Legends for Illustrations (Figures)

Type or print out legends for illustrations using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

### Units of Measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples.

Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury, unless other units are specifically required by the journal.

Journals vary in the units they use for reporting hematologic, clinical chemistry, and other measurements. Authors must consult the Information for Authors of the particular journal and should report laboratory information in both local and International System of Units (SI). Editors may request that authors add alternative or non-SI units, since SI units are not universally used. Drug concentrations may be reported in either SI or mass units, but the alternative should be provided in parentheses where appropriate.

### Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations; use of nonstandard abbreviations can be confusing to readers. Avoid

abbreviations in the title of the manuscript. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement.

## Uniform Requirements for Manuscripts (URM)

- Statement of Purpose
  - [About the URM](#)
  - [Potential Users](#)
  - [How to Use the URM](#)
- Ethical Considerations
  - [Authorship and Contributorship](#)
  - [Editorship](#)
  - [Peer Review](#)
  - [Conflicts of Interest](#)
  - [Privacy and Confidentiality](#)
  - [Protection of Human Subjects and Animals in Research](#)
- Publishing and Editorial Issues
  - [Obligation to Publish Negative Studies](#)
  - [Corrections, Retractions, and "Expressions of Concern"](#)
  - [Copyright](#)
  - [Overlapping Publications](#)
  - [Correspondence](#)
  - [Supplements, Theme Issues, and Special Series](#)
  - [Electronic Publishing](#)
  - [Advertising](#)
  - [Medical Journals and the General Media](#)
  - [Obligation to Register Clinical Trials](#)
- Manuscript Preparation
  - [Preparing a Manuscript for Submission to Biomedical Journals](#)
  - [Sending the Manuscript to the Journal](#)
- References
  - [Print References Cited in this Document](#)
  - [Other Sources of Information Related to Biomedical Journals](#)

## ICMJE.ORG

© 2009 International Committee of Medical Journal Editors. All Rights Reserved.

[Uniform Requirements for Manuscripts \(URM\)](#) | [Contact the ICMJE](#) | [About the ICMJE](#) | [Full Journal List](#)