

Como medir o envelhecimento biológico – Parte 1

How to measure biological aging – Part 1

Nazareno Getter F. de Medeiros*
Departamento de Física – UEFS
Campus Universitário, Km 03, BR 116
Feira de Santana – BA – 44036-900

Neste artigo faremos uma rápida apresentação do estudo do fenômeno de envelhecimento biológico, com ênfase no envelhecimento humano, mostrando como é possível quantificá-lo. Mostramos que uma das formas mais eficientes de detecção do envelhecimento em populações é por meio da análise das taxas de mortalidade, obtidas a partir de tabelas atuariais. Estas tabelas apontam para a existência de uma lei de mortalidade, responsável por padrões específicos de mortalidade, em populações nas quais se observa o envelhecimento.

Palavras-chaves: Seleção natural, Envelhecimento biológico.

In this article, we present a brief discussion about the study of biological aging, with special emphasis on human senescence, and the difficulties in measure it. One way to measure senescence is through an analysis of the so called table of life. These tables indicate the existence of a mortality law which is responsible for a specific mortality pattern.

Key-words: Evolutionary theories, Biological aging.

I. INTRODUÇÃO

A espécie humana é o resultado de milhões de anos de evolução Darwiniana, no entanto estamos longe de nos considerarmos organismos perfeitos. A constatação de tal fato é fornecida logo que percebemos a ação de um conjunto de fatores que se manifestam durante a vida e que se caracterizam pela deterioração progressiva de nossas capacidades vitais que comprometem seriamente nossa sobrevivência. A manifestação destes fatores é conhecida como envelhecimento e se apresenta aos seres humanos como uma força incontrolável da qual ninguém escapa e que irremediavelmente culmina na morte.

Este artigo tem como objetivo principal mostrar que podemos estudar um fenômeno tão complexo e específico da área das ciências médicas, neste caso a Gerontologia, utilizando os métodos e ferramentas das ciências exatas, mais especificamente as ferramentas utilizadas

na Física. Dentro deste contexto, cabe a pergunta: é possível quantificar, medir, um fenômeno tão estritamente biológico? Para respondermos, primeiro devemos verificar se o processo de envelhecimento biológico obedece à alguma lei geral e que independa de fatores tão diversos como, espécie, ambiente, mecanismos bioquímicos, etc.

Um ponto comum na ciência e em muitas religiões é que a velhice e a morte são consequências inevitáveis da vida. Tal fato parece fazer parte da ordem natural das coisas e isto sugere a existência de uma lei de mortalidade onipresente. Portanto, neste artigo começamos discutindo a existência de uma lei de mortalidade, responsável pelo fenômeno de envelhecimento biológico que age sobre quase todos os seres vivos. Apresentamos uma lei de mortalidade, proposta em 1825 pelo atuário inglês Benjamin Gompertz, e que desde então vem sendo utilizada com muito sucesso no estudo do envelhecimento biológico não só dos seres humanos como também em outros seres.

A busca por respostas para uma das perguntas que talvez mais atormente a espécie hu-

*Endereço Eletrônico: ngfm@uefs.br

mana, por que envelhecemos? levou ao surgimento de uma vasta quantidade de teorias sobre o fenômeno do envelhecimento biológico. Basicamente elas podem ser divididas em duas categorias bem distintas, teorias bioquímicas e teorias evolucionárias. As primeiras são essencialmente fisiológicas e se caracterizam por associarem o envelhecimento (senescência) às imperfeições de processos bioquímicos responsáveis por danos no DNA, células, tecidos e órgãos. A segunda categoria, das teorias evolucionárias, procura explicar a senescência como um resultado da combinação de taxas reprodutivas, taxas de mutações, hereditariedade e seleção natural.

Reprodução, mutação, hereditariedade e adaptação, são os principais ingredientes das teorias evolucionárias e, por não necessitarem de nenhum tipo de conhecimento sobre a maquinaria bioquímica, mostram-se muito adequadas para a construção de um modelo de envelhecimento simples, com um número pequeno de parâmetros, mas que ainda assim possa capturar a ação de uma lei de mortalidade geral. Tal abordagem simplificadora, ou reducionismo metodológico [1], é constante na Física, onde procura-se sempre simplificar ao máximo a natureza em busca de leis simples, porém universais.

Portanto, será oportuno neste artigo apresentarmos as hipóteses fundamentais sobre as quais repousam as teorias evolucionárias, já que baseados nelas é que desenvolveremos a nossa discussão.

II. TIPOS DE ENVELHECIMENTO

Tudo a nossa volta, objetos, animais e inclusive os seres humanos experimenta uma variedade de mudanças com a passagem do tempo. Tais mudanças se caracterizam por uma deterioração progressiva das capacidades normais de um corpo, sendo onipresente tanto no mundo inanimado quanto no dos seres vivos. A este fenômeno comumente damos o nome de envelhecimento. Nos objetos inanimados a maioria dos danos causados pela ação do tempo são resultados de um processo de oxidação, que é a

combinação das moléculas que compõem os objetos com o oxigênio da atmosfera. Nos objetos que contêm ferro, por exemplo, chamamos o resultado desta combinação de ferrugem. A alta reatividade do oxigênio também gera mudanças que associamos ao envelhecimento nos mais diversos tipos de materiais.

No ser humano a ação do tempo se manifesta por meio da diminuição do vigor físico, redução da capacidade reprodutiva, alterações na condução nervosa, redução na audição de altas frequências, redução da capacidade respiratória máxima, decaimento do fluxo sanguíneo renal, diminuição da capacidade de acomodação visual, aumento progressivo da vulnerabilidade a diversas doenças e da falência de muitos de seus órgãos principais.

Uma grande quantidade de indícios sustentam o fato de que estas perdas ou fraquezas funcionais começam depois que os animais, inclusive os seres humanos, alcançam a maturidade sexual. Este é um processo que pode ser lento ou rápido, dependendo da espécie. Nas várias formas de vida que se reproduzem apenas uma vez (semélparos), o envelhecimento ocorre rapidamente após uma única explosão de atividade reprodutiva. No reino vegetal observamos este fenômeno nas plantas anuais que após a disseminação de suas sementes envelhecem e morrem rapidamente. Dentre os exemplos, estão a soja, algumas variedades de trigo e muitas plantas anuais de jardim. Fenômeno semelhante ocorre em algumas espécies do reino animal: lampreias, lulas e alguns peixes, entre eles as enguias. Um dos exemplos mais espetaculares de reprodução explosiva seguida de envelhecimento e morte ocorre com o salmão do pacífico que, após a desova, experimenta uma rápida deterioração em quase todos os seus órgãos. Já nos animais que se reproduzem mais de uma vez durante a vida (iteróparos), as mudanças associadas à idade surgem gradativamente logo após a maturidade sexual. Nos seres humanos, muitas funções, tais como o vigor físico, força e coordenação neuromuscular, começam a diminuir entre os 25 e 30 anos, aproximadamente.

III. MEDINDO O ENVELHECIMENTO E LEI DE MORTALIDADE

Medir o envelhecimento não é uma tarefa fácil. Para o senso comum o envelhecimento é determinado unicamente com base na idade cronológica e nos sinais externos mais comuns associados à idade, tais como a cor dos cabelos, rugosidade da pele, dificuldades locomotoras, etc. Desde muito cedo todos nós aprendemos a determinar quão velha é uma pessoa guiando-nos apenas por estes sinais. Todavia, previsões baseadas unicamente na aparência são muito subjetivas e apresentam um alto grau de falibilidade na medida do envelhecimento. A idade cronológica, por sua vez, nos fornece apenas uma contagem no tempo de quanto um indivíduo já se distanciou de um certo ponto de partida, no caso o nascimento. Do ponto de vista legal e social o conhecimento da idade cronológica certamente tem a sua utilidade, porém ela nada nos diz a respeito das mudanças biológicas que ocorrem no nosso organismo durante o transcurso da vida, tampouco as suas causas. Portanto, a primeira dificuldade com a qual nos deparamos é a de estabelecer com exatidão e rigor o processo de quantificação do envelhecimento. Para tanto, é necessário adotar uma abordagem científica, livre de análises e impressões de caráter subjetivos. Isto somente é possível se pudermos medir, contar, alguma propriedade biológica que mude em função do tempo e que, obviamente, reflita as alterações associadas ao envelhecimento.

Na busca de mudanças mensuráveis que possam explicar o processo de envelhecimento, tem-se apontado para uma variedade de alterações fisiológicas nos seres vivos que funcionem como uma espécie de marcadores biológicos que ditem o ritmo do envelhecimento. Ao fazermos isto, estaremos determinando a idade biológica dos organismos e não sua idade cronológica. Todavia, tais marcadores biológicos, quando existem, não são confiáveis e, logo, uma abordagem alternativa que não leve em conta qualquer tipo mudança fisiológica se faz necessária.

Uma abordagem alternativa, é medir o pro-

cesso de envelhecimento por meio da análise estatísticas das taxas de mortalidade das populações. Neste caso, definimos o envelhecimento como a soma das mudanças biológicas ou perdas funcionais que aumentam com o tempo a probabilidade de morte. Estas perdas funcionais levam a um aumento progressivo na taxa de mortalidade da população. Estas mudanças na taxa de mortalidade podem ser consideradas evidências do processo de envelhecimento podendo, inclusive, ser utilizadas na sua medida.

A detecção do envelhecimento, tanto em populações animais quanto de seres humanos, por meio da análise das taxas de mortalidade, é feita com a ajuda das tabelas de vida ou tabela atuariais. Estas tabelas são construídas com os dados obtidos do acompanhamento de um determinado grupo de indivíduos, denominado corte, nascidos todos dentro de um período específico. Uma vez estabelecido o corte, faz-se um acompanhamento de cada membro do grupo registrando todas as mortes ocorridas até que o último indivíduo tenha morrido. As tabelas de vida partem do pressuposto de que as mortes ocorridas nos últimos anos de vida são devidas, na sua grande maioria, a um aumento na vulnerabilidade dos indivíduos. Para populações humanas, estas tabelas são fontes importantes de informações demográficas como, por exemplo, a determinação da expectativa de vida média de uma população. Embora não envolvam parâmetros biológicos específicos, as tabelas de vida apontam para a existência de uma lei de mortalidade responsável por padrões de mortalidade, não só para populações humanas como também para diversas outras espécies animais.

Em 1825, o atuário inglês autodidata, Benjamin Gompertz fez uma surpreendente descoberta ao analisar os dados das tabelas atuariais da população humana da sua época. Gompertz notou que uma lei de progressão geométrica persistia num intervalo grande das tabelas de mortalidade para diversas populações. Ele descobriu que a probabilidade de morte dos indivíduos não era a mesma durante toda a vida, sendo muito alta para os recém-

nascidos, diminuía a partir dos 11 a 12 anos e, após os trinta anos, dobrava a cada sete anos. Gompertz constatou, que após atingir a fase adulta, a probabilidade de morte dos seres humanos aumentava exponencialmente com a idade e verificou, ainda, um padrão de mortalidade comum presente em diferentes populações humanas. Isto levou-o a sugerir a existência de uma lei de mortalidade (universal ?) que poderia estar agindo sempre durante um mesmo período da vida. Esta lei de mortalidade pode ser descrita, de uma maneira simples, por meio de uma equação da forma $\mu(t) = \alpha \exp(\beta t)$, com α e β sendo os parâmetros de ajuste.

Tentando estabelecer origens físicas para sua lei, Gompertz supôs que os seres vivos durante a vida estariam sujeitos a dois tipos de causas de morte; uma de natureza puramente aleatória e sem nenhuma disposição prévia para a morte, e uma segunda, de origem indefinida,

responsável por uma força que destrói toda a organização necessária à sustentação da vida [2]. Embora Gompertz tenha procurado estabelecer uma distinção entre dois possíveis tipos de mortalidade, ele introduziu apenas uma noção vaga para tal força de mortalidade responsável pela deterioração da vida. Atualmente, as causas de morte às quais todos os seres vivos estão sujeitos são bem conhecidas e divididas em duas categorias [3]. Uma destas causas, denominada de mortalidade extrínseca, é definida como as mortes que são causadas ou iniciadas por fatores aleatórios originados fora do corpo dos indivíduos, tais como acidentes, desastres naturais, predação, suicídios, envenenamento, etc. A outra causa diz respeito à força de mortalidade proposta por Gompertz. É denominada de taxa de mortalidade intrínseca e é definida como as mortes causadas por processos que se originam dentro do corpo dos organismos.

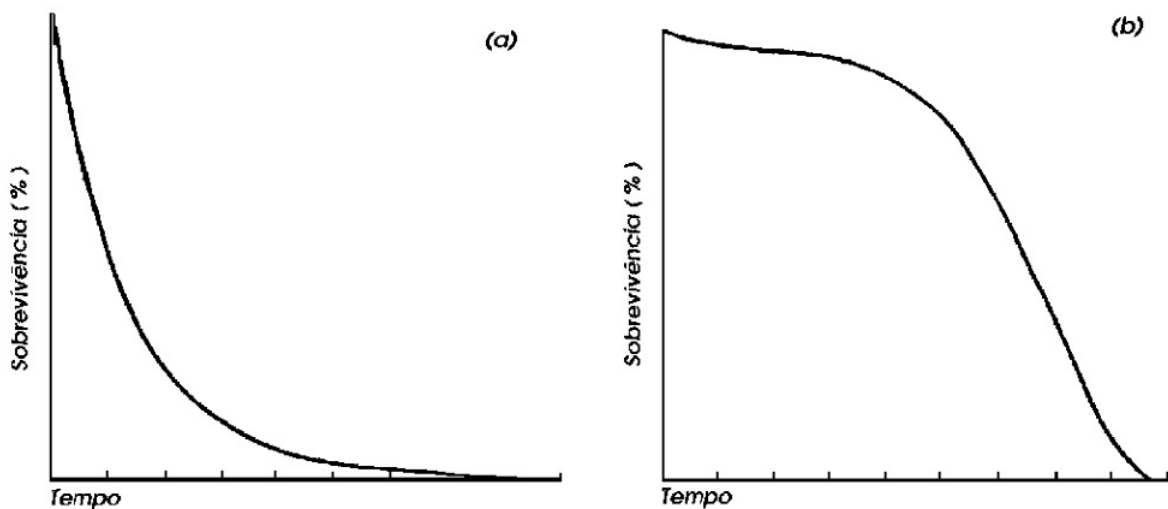


FIGURA 1: (a) Curva de sobrevivência característica de populações que não envelhecem. (b) Curva de sobrevivência para populações que exibem o envelhecimento.

Uma dado importante que pode ser extraído das tabelas atuariais (ou tabelas de vida) é a sobrevivência l_x da população que nos dá

o percentual de indivíduos do coorte que sobrevivem até a idade x . Quando estes dados são projetados num sistema de coordenadas

nadas, as curvas obtidas são denominadas de curvas de sobrevivência. As curvas de sobrevivência são ferramentas importantes para entendermos o fenômeno do envelhecimento, a longevidade e mortalidade tanto em populações humanas quanto animais. Seus perfis são bastante distintos, conforme as populações apresentem ou não o fenômeno do envelhecimento. Na figura 1 apresentamos ambas as curvas de sobrevivência, de caráter puramente ilustrativo, para populações que não apresentam o fenômeno do envelhecimento (Figura 1a), e para aquelas que envelhecem (Figura 1b). Quando se acompanha animais que aparentemente não envelhecem, os dados das suas tabelas de vida nos fornecem curvas de sobrevivência semelhantes às da Figura 1a. Nestes tipos de populações, observa-se um declínio

logarítmico no número de indivíduos. Todos eles estão sujeitos a uma força de mortalidade constante em todas as fases da vida, levando a uma redução de 50% na probabilidade de sobrevivência da população em cada intervalo de tempo sucessivo. Este tipo de curva é muito comum entre populações de animais selvagens. Devido às condições adversas em que vivem, estes animais estão sujeitos a altas taxas de mortalidade extrínseca, em geral devidas a predação, doenças ou acidentes, de tal forma que, a partir da data de nascimento, metade da população morre a cada ano. A força de mortalidade nos animais silvestres é de tal forma intensa que os indivíduos não vivem suficientemente para exibir qualquer tipo de mudança associada à idade.

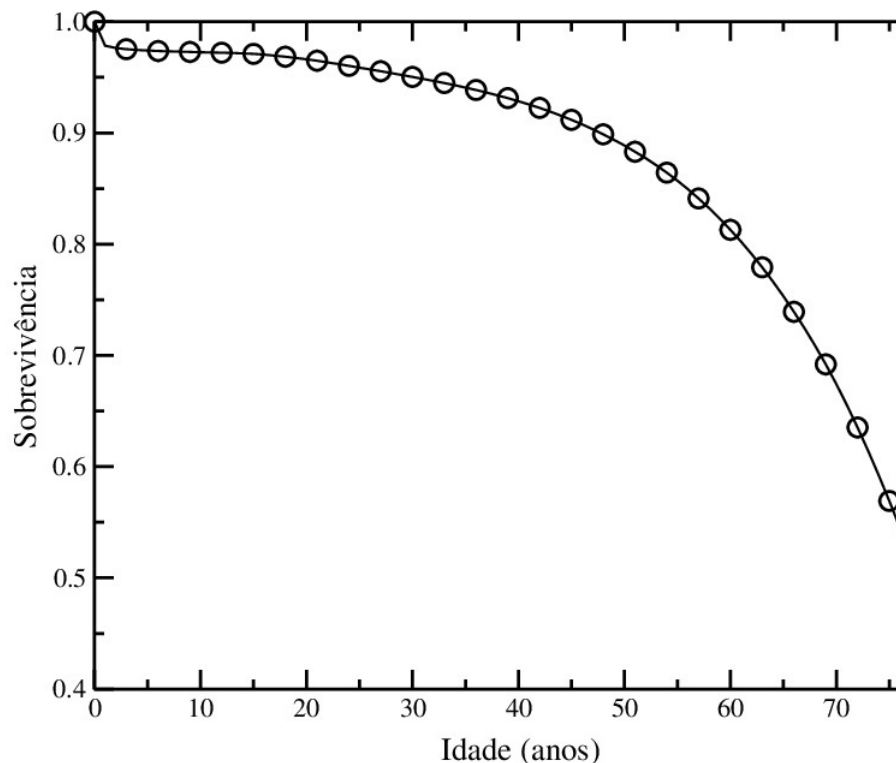


FIGURA 2: Curva de sobrevivência para a população brasileira obtida com os dados da tabela de vida referente ao ano de 2010.

Por outro lado, a forma retangular da curva apresentada na Figura 1b é característica de populações que envelhecem. Nestes casos a força de mortalidade muda para cada fase da vida e as populações têm chances diferentes de morrer a cada ano.

Na Figura 2 mostramos a curva de sobrevivência para a população brasileira correspondente ao ano de 2010. Esta curva foi obtida a partir dos dados da tabela de vida para a população brasileira correspondente ao ano de 2010, obtida no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Notemos que tal curva assemelha-se muito à curva da Figura 1b, típica de populações que envelhecem. Uma vez que nos seres humanos os riscos de morte não são os mesmos sempre, a força de mortalidade muda durante a vida levando a diferentes inclinações na curva de sobrevivência.

Outra grandeza importante para o estudo do envelhecimento que pode ser extraída das tabelas de vida é a função mortalidade da população. Esta é definida como

$$q(x) = -\frac{d \ln N(x)}{dx}, \quad (1)$$

onde $N(x)$ é o número de indivíduos vivos, originários do corte, na idade x . Tomando-se o menor intervalo de idade igual a 1 ano, podemos escrever esta expressão como

$$q(x) \simeq \frac{N(x) - N(x+1)}{N(x)}, \quad (2)$$

com $N(x) - N(x+1)$ dando o número de mortes, do total do corte, ocorridas entre as idades x e $x+1$. Nas tabelas de vida o número de óbitos, $N(x) - N(x+1)$, e o número de indivíduos vivos, $N(x)$, comumente são representados pelas variáveis $d(x)$ e $l(x)$, respectivamente.

Segundo a lei de Gompertz, a partir da fase adulta a probabilidade de morte dos indivíduos aumenta exponencialmente com a idade. Consequentemente, o logaritmo da função mortalidade deve mostrar uma dependência linear com a idade e seu gráfico, em escala semilogarítmica, uma reta a partir da maturi-

dade sexual. A região correspondente nas curvas de sobrevivência onde este comportamento linear é detectado é comumente chamada de porção Gompertz.

Na Figura 3 apresentamos as funções mortalidade para as populações do Brasil para os anos de 1998 e 2010. Observamos que a região apresentando o comportamento linear, relativa à porção Gompertz, inicia-se por volta dos 30 anos e se estende até os 65 anos, aproximadamente. Ambas as curvas foram obtidas a partir dos dados das colunas $q(x)$ das tabelas de vida para as populações no ano de 1998 e 2010. As elevações das curvas entre as idades 10 e 30 anos aproximadamente são o resultado do alto índice de morte devido a fatores externos (mortalidade extrínseca) como, acidentes, homicídios, suicídios, infecções e doenças parasitárias. Acima desta faixa etária, quando passa a haver uma redução destes fatores sobre a mortalidade total, tem início a região de validade da lei de Gompertz.

Com a diminuição das causas externas de morte tem-se observado um comportamento inesperado nas taxas de mortalidade correspondentes às idades mais velhas. Dados estatísticos para populações dos países mais desenvolvidos [4] mostram que a probabilidade de sobrevivência dos indivíduos com mais de 80 anos tem aumentado nos últimos 50 anos, em discordância com a lei de Gompertz. Surpreendentemente, os indivíduos mais proventos, com mais de 95 anos de idade, apresentam melhores condições físicas e mentais do que os de 20 anos mais novos. E este é um fenômeno que é observado não só em populações humanas.

Em um experimento realizado com moscas [5, 6], observou-se comportamento semelhante. Ao analisar a evolução das taxas de mortalidade com a idade, constatou-se que estas apresentavam uma estabilização ou, em algumas situações, decréscimos para as idades mais velhas. Verificou-se, ainda, que a expectativa de vida dos indivíduos mais velhos aumentava com a idade em vez de diminuir.

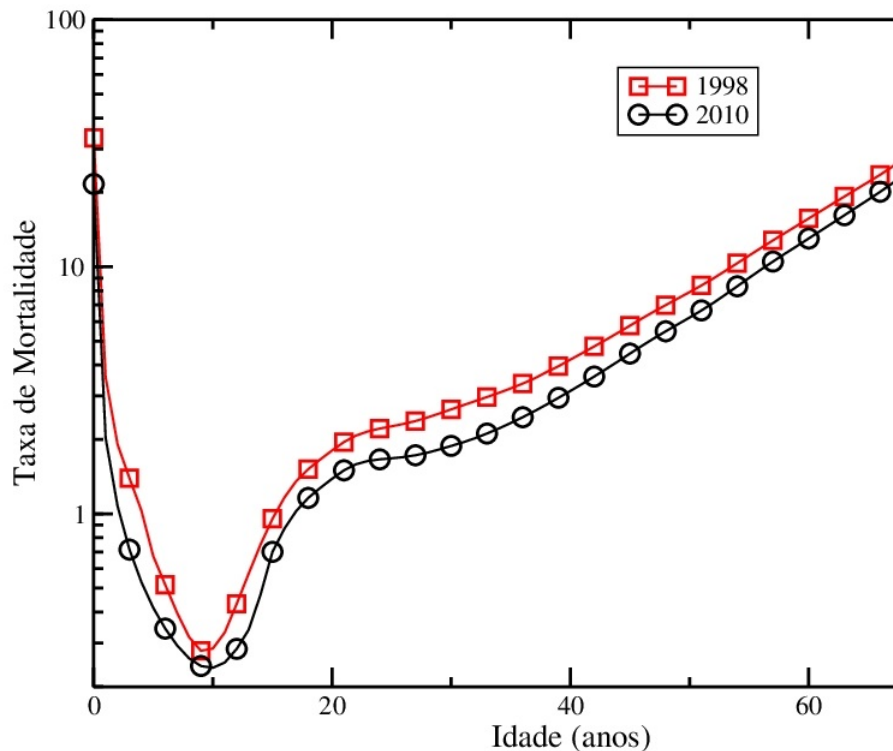


FIGURA 3: Função mortalidade em função da idade para a população brasileira, para os anos de 1998 e 2010, em escala semilogarítmica. A função mortalidade aumenta linearmente com a idade a partir da maturidade sexual, por volta dos trinta anos, obedecendo a lei de Gompertz.

Uma explicação sugerida para tal fenômeno é que os indivíduos mais fracos de uma espécie morrem mais cedo sendo logo eliminados da população, ao passo que os mais fortes têm mais chances de escapar do período da vida de maior vulnerabilidade a doenças. Estes indivíduos, por terem características genéticas que lhes conferem maior resistência, escapam da morte alcançando facilmente as idades extremas e possuem probabilidades reduzidas de morrer nos anos subsequentes. A redução da mortalidade nas idades muito avançadas é um indício de que nesta fase da vida a lei de Gompertz perde sua validade. Ou seja, para indivíduos mais longevos a probabilidade de morte não dobra mais a cada sete anos. Esta aparente falha do modelo de Gompertz tem estimulado o desenvolvimento de alguns modelos

não-Gompertziano que expliquem os padrões de mortalidade humanos acima dos 95 anos [7–9].

Os aumentos exponenciais na taxa de mortalidade em função da idade após a maturação sexual são observados nas mais diversas populações humanas. Estes padrões comuns de mortalidade foram decisivos para a proposta da lei de mortalidade de Gompertz. Depois disto, diversos outros trabalhos foram desenvolvidos nos quais se investigou amplamente a validade lei de Gompertz em populações animais. Entretanto, como já vimos, quando as primeiras curvas de sobrevivência animal foram levantadas, logo ficou evidente que lei de Gompertz não era obedecida. Mais tarde, descobriu-se que o envelhecimento em populações animais somente é observado se a taxa de mortalidade extrínseca

não for alta o suficiente para esconder os efeitos das causas de morte intrínsecas. O envelhecimento é um fenômeno raro no mundo selvagem e a razão se deve exatamente à preponderância das taxas de mortalidade extrínseca sobre as intrínsecas. A natureza começa a eliminar os animais selvagens logo assim que eles apresentam sinais de perdas ou fraquezas funcionais associadas à idade. Por exemplo, ao acompanhar-se ratos de campo no seu *hábitat*, dificilmente consegue-se encontrar o mesmo animal após passados 6 meses. Todavia, quando estes mesmos animais são mantidos em laboratório, são capazes de sobreviver de 3 a 4 anos [10]. Es-

tas discrepâncias do tempo de vida se devem ao fato que, no seu ambiente natural, os ratos estão constantemente sujeitos a altos índices de predação. Ratos velhos, assim como alguns outros animais, não são encontrados na natureza porque eles não vivem tempo suficiente para exibir os sinais do envelhecimento. Já, diferentemente dos animais selvagens, os animais domésticos, por estarem protegidos das adversidades que poderiam abreviar seu tempo de vida, têm sua expectativa de vida aumentada e, conseqüentemente, revelam os sinais de envelhecimento. Animais idosos só existem em cativeiros.

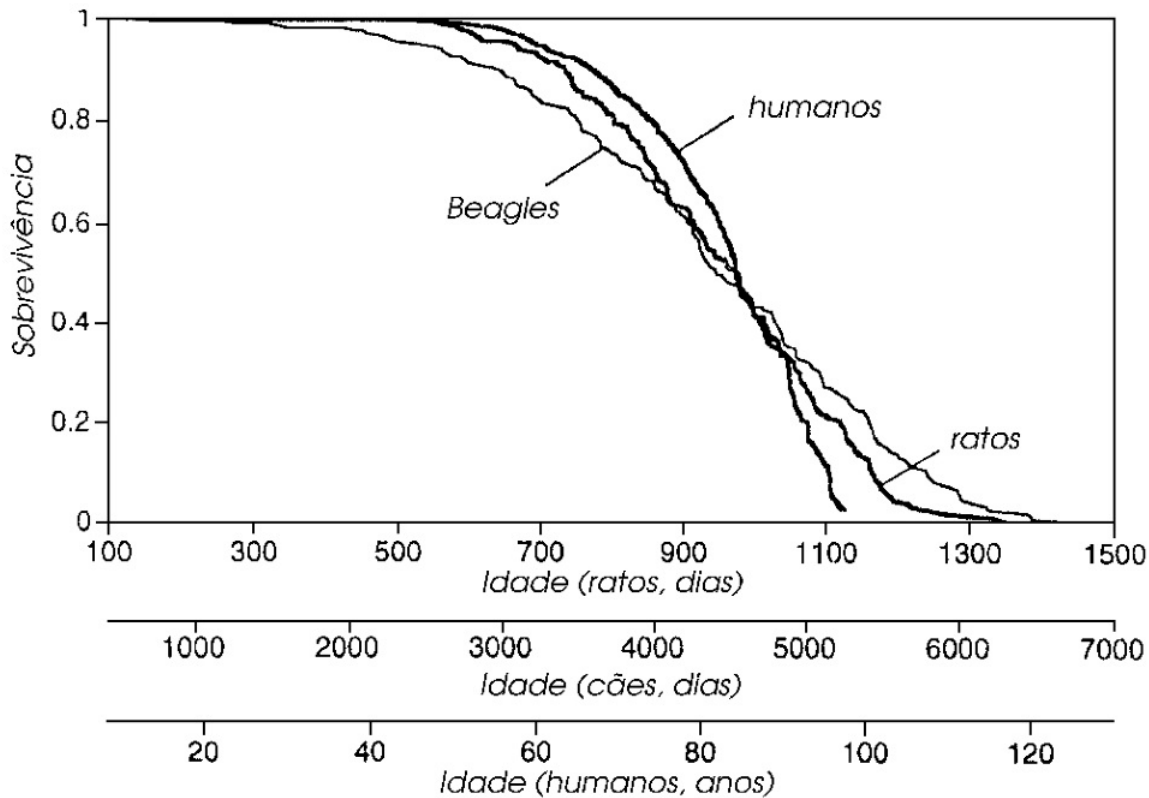


FIGURA 4: Curva de sobrevivência para populações de ratos, cães (da raça *beagle*) e humanos (Adaptado de B.A. Carnes *et al.* . *Continuing the search for a law of mortality*, Population and Development Review 22, 231 (1996)).

Portanto, ao retirar-se a influência das causas

de morte extrínsecas, deve-se esperar que o

padrão de mortalidade de muitas populações animais seja similar aos revelados pelas populações humanas. Isto foi mostrado com populações de ratos e cães (da raça *beagle*) mantidos sob condições de laboratório. Livres das causas extrínsecas de mortalidade, as curvas de sobrevivência obtidas para estes animais (Figura 4) apresentou um perfil similar ao das curvas de populações humanas, indicando estarem

em concordância com lei de mortalidade proposta por Gompertz [2]. Por outro lado, o mesmo comportamento da curvas de sobrevivência de animais que não envelhecem pode ainda ser observado em populações humanas. Para tanto, é necessário que as taxas de mortalidade extrínsecas sejam suficientemente altas. Curvas de sobrevivência humanas ao longo da história mostram claramente este efeito.

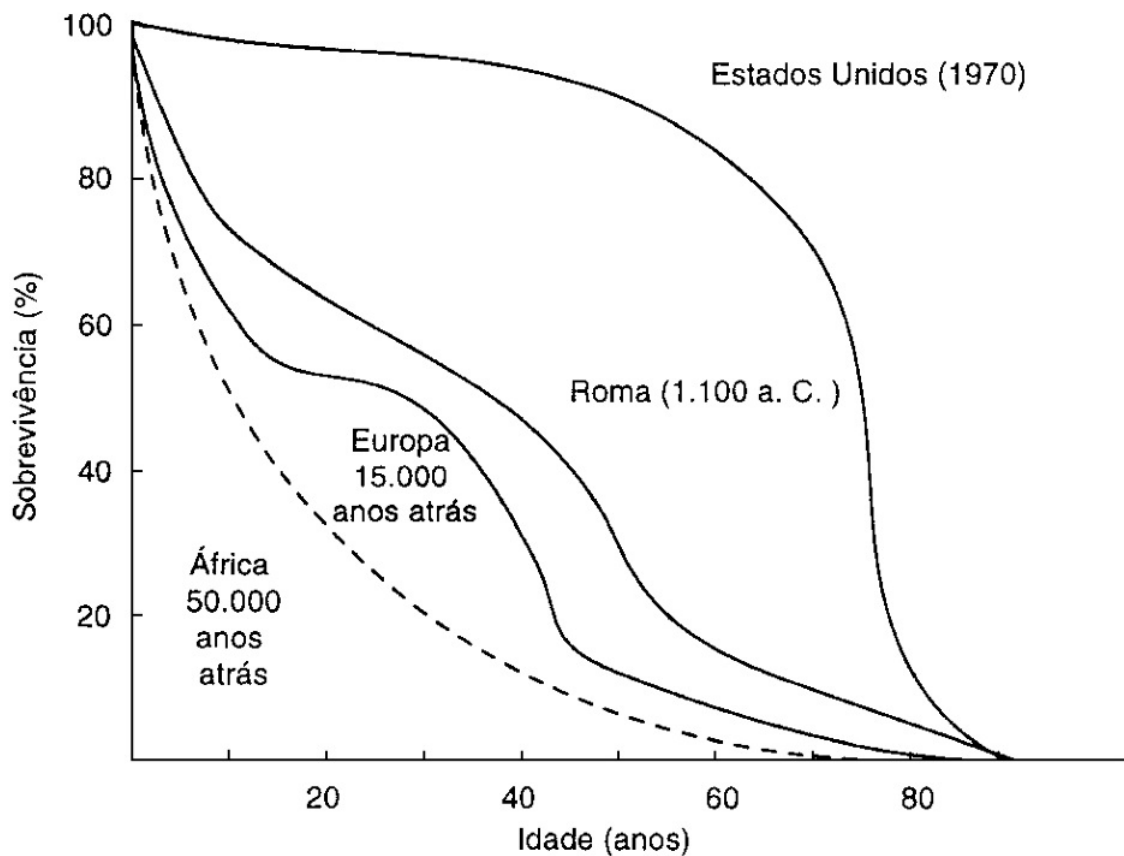


FIGURA 5: Curvas de sobrevivência ao longo da história humana. A retangularização destas curvas é reflexo das melhorias das condições de saúde nas sociedades modernas. (Fonte: A.K. Roy, B. Chatterjee, *Molecular Basis of Aging*. New York: Academic Press (1984).)

Na Figura 5 [11–13] temos as curvas de sobrevivência referentes a alguns períodos da civilização humana onde é possível observar uma tendência clara de retangularização, conforme

nos aproximamos das épocas mais modernas. A retangularização das curvas de sobrevivência reflete a melhoria das condições de higiene e assistência médica das sociedades modernas, me-

lhorias estas que contribuíram para a redução de muito dos fatores externos de mortalidade. Há séculos atrás, os fatores de risco para os seres humanos eram tão intensos que poucos, tal como nas populações animais, sobreviviam para experimentar os sinais do envelhecimento. As taxas de mortalidade na idade média, por exemplo, era tão grandes que a expectativa de vida de um recém-nascido era de aproximadamente 35 anos.

Com os avanços da medicina nos últimos séculos grande parte dos fatores de mortalidade extrínseca foram eliminados o que contribuiu para um aumento considerável da expectativa de vida dos seres humanos [14, 15]. Atualmente, nos países mais desenvolvidos, mais da metade dos bebês nascidos viverá até os 75 anos. Podemos afirmar que o envelhecimento é um fenômeno exclusivo do século XX.

IV. CONCLUSÕES

Na primeira parte deste artigo, mostramos

apenas que é possível estudar um fenômeno extremamente complexo, como o envelhecimento biológico, usando as ferramentas da Física por meio da análise das tabelas de vida de populações. Vimos que estas tabelas possibilitam a detecção de uma lei de mortalidade característica de populações que envelhecem.

Em um segundo artigo, mostraremos que a lei de mortalidade pode ser utilizada na construção de modelos, tanto analítico quanto computacionais, capazes de prever padrões de envelhecimento e taxas de mortalidade sem a necessidade de recorrermos a uma quantidade enorme de mecanismo físicos ou bioquímicos específicos. Tais padrões podem ser tratados apenas como uma consequência de processos biológicos ajustados pela seleção natural, por meio de estratégias reprodutivas, para a melhor adaptação de uma espécie. Mostraremos que a simplicidade deste tipo de abordagem é o que torna possível a construção de modelos matemáticos para o estudo de sistemas desta natureza.

-
- [1] P. Nelson, *Biological Physics. Energy, Information, Life*. New York: W.H. Freeman (2003).
 - [2] B.A. Carnes, S.J. Olshansky, D. Grahn. *Population and Development Review* **22**, 231 (1996).
 - [3] B.A. Carnes, S.J. Olshansky. *Experimental Gerontology* **6**, 615 (1997).
 - [4] J.W. Vaupel *et al.* . *Science* **280**, 855 (1998).
 - [5] J.R. Carey *et al.* . *Science* **258**, 457 (1992).
 - [6] T.T. Perls. *Scientific American* **70**, janeiro (1995).
 - [7] A.C. Economos. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **1**, 3 (1982).
 - [8] B. Rosenberg *et al.* . *Mechanis. Ageing Dev.* **2**, 274 (1973).
 - [9] T.N. Tyurin *et al.* . *Biometrics* **51**, 363 (1995).
 - [10] D.E.L. Promislow. *Evolution* **45**, 1869 (1991).
 - [11] G. Acsadi, J. Nemeskeri, *History of Human Lifespan and Mortality*. Budapest: Akademia (1970).
 - [12] A. Comfort, *The Biology of Senescence*. New York: Elsevier (1978).
 - [13] B.L. Strehler, *Time, Cells and Aging*. New York: Academic Press (1978).
 - [14] S.J. Olshansky, B.C. Carnes, D. Grahn. *American Scientist* **86**, 53 (1998).
 - [15] J.R. Wilmoth *et al.* . *Science* **289**, 2366 (2000).