Flávia Maria Campos de Abreu

Fisioterapia em Gerontologia Clínica



Atheneu

Fisioterapia em Gerontologia Clínica

Em tempos de pandemia, é natural que tenhamos cuidado redobrado, especialmente em relação aos idosos, que estão em situação mais vulnerável frente às consequências da doença Covid-19. E respeitando todas medidas protetivas, a autora e os colaboradores em alguns capítulos optaram em não fotografar idosos, resguardando a saúde de todos.



Fisioterapia em Gerontologia Clínica



Flávia Maria Campos de Abreu

Mestre em Ciência da Motricidade Humana pela Universidade Castelo Branco (UCB/RJ). Especialista em Acupuntura pela Faculdade Cidade Verde (FCV). Especialista em Fisiologia do Exercício e Treinamento Resistido na Saúde, na Doença e no Envelhecimento pela Universidade de São Paulo (USP). Graduada em Fisioterapia pela Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG). Possui 21 anos de experiência na área de Fisioterapia e Docência, com ênfase em Fisioterapia Geriátrica e Gerontológica. Publicou um livro e três capítulos de livro na área de Gerontologia. Ex-Pesquisadora do Laboratório de Biociências da Motricidade Humana (LABIMH–RJ). Atualmente é Professora da Pós-Graduação de Fisioterapia em Gerontologia da Faculdade Inspirar e Professora da Universidade Estácio de Sá (UNESA). Diretora da Geridades Serviços em Saúde e Treinamentos. Atua principalmente nos seguintes temas: Idosos, Fisioterapia, Autonomia, Qualidade de Vida e Gerontologia.

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo
2021

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Avanhandava, 126 – 8º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: ASA Produções Gráficas e Editorial
REVISÃO DOS TEXTOS: José Dias Corrêa Vaz de Lima

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

A145f
Abreu, Flávia Maria Campos de
Fisioterapia em Gerontologia Clínica/Flávia Maria Campos de Abreu. – 1. ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.
448 p.: il.; 23 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-150-1

1. Gerontologia. 2. Envelhecimento. 3. Idosos - Reabilitação. 4. Fisioterapia para idosos. I. Título.

21-68875 CDD: 615.820846
CDU: 615.8-053.9

Meri Gleice Rodrigues de Souza – Bibliotecária – CRB-7/6439

25/01/2021 25/01/2021

ABREU, F.M.C.
Fisioterapia em Gerontologia Clínica

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – São Paulo, Rio de Janeiro, 2021.

Seção 1

Aspectos Gerais

Capítulo 3



Alterações Anatômicas e Fisiológicas do Envelhecimento

Flávia Maria Campos de Abreu

Envelhecer reduz a vitalidade, as funções corporais e, finalmente, encerra a vida. E, agora mesmo, com tantos estudos e especulações a biogerontologia, que estuda o envelhecimento biológico, observa que a expectativa de vida humana não pode mais aumentar no mesmo ritmo das décadas anteriores, mas estudos avançam no propósito de adiar a morte ou impedir componentes do processo de envelhecimento.[1,2]

Alterações celulares

As células envelhecem com velocidade diferente e de forma variada, de acordo com o órgão a que pertencem. As células basais da epiderme e as células primordiais do sangue são passíveis de reparação, mesmo com o envelhecimento; já as células do fígado, rim, tireoide, neurônios e as fibras miocárdicas são irreversíveis no envelhecimento. O núcleo também sofre várias alterações, como modificação no seu tamanho e aumento do número de nucléolos. Também é observado fragmentações e modificações significativas na forma e tamanho dos cromossomos e telômeros. Outras modificações importantes ocorrem, tais como, ruptura de lipossomas, fragmentação do aparelho de Golgi, modificações de tamanho, quantidade e forma de mitocôndrias, onde o acúmulo de grânulos é a principal característica do processo de envelhecimento.[3]

Alterações orgânicas

A composição do corpo muda com o envelhecimento, e a diminuição longitudinal da estatura, do peso corporal (PC) e da massa celular corporal em idades mais avançadas têm sido muito descritas e estudadas.[4]

Estatura e peso corporal

A partir dos 40 anos de idade o indivíduo sofre redução de 1 cm (um centímetro) por década. Isso se dá devido a alterações da coluna, como cifose dorsal, achatamento das vértebras, achatamento do arco plantar, entre outras. Essas alterações tornam-se acentuadas aos 70 anos de idade, com maior incidência no sexo feminino. Com o avanço da idade, o tamanho do depósito de gordura diminui, com uma tendência a redução do peso, a gordura começa a ser redistribuída para músculo, medula óssea e outros tecidos. Há também, na maioria dos órgãos, uma redução de peso, devido à redução da massa celular do organismo; tudo isso em consequência do envelhecimento. Ocorre uma diminuição de massa celular, levando a uma redução no conteúdo intracelular e no componente aquoso no organismo do idoso. Pode haver reposição líquida, mas de forma lenta, pois o compartimento extracelular é reduzido (Tabela 3.1).[4]

Alterações funcionais

Sistema muscular

No músculo do idoso há degeneração tanto das fibras brancas ou de contração rápida (tipo 2) quanto das vermelhas ou de contração lenta (tipo 1), as fibras vermelhas diminuem em número e as fibras brancas diminuem de volume. O peso do músculo está diminuído devido à perda de massa; assim, as fibras são substituídas por tecido conjuntivo.

As placas motoras no idoso apresentam aumento no número de pregas, dando à fenda simpática maior amplitude, com isso faz-se diminuir o contato entre a membrana da célula e o axônio. Com o envelhecimento, os músculos atrofiam e diminuem a massa, a velocidade e a força.[5-7]

Esse fenômeno, conhecido como sarcopenia, é acompanhado por uma diminuição na força. A sarcopenia pode prejudicar a capacidade de realizar tarefas cotidianas, como levantar-se de uma cadeira, fazer tarefas domésticas e atividades da vida diária.[4]

Essa perda considerável de tecido muscular, está associada ao aumento da fragilidade. Embora a fragilidade seja multifatorial, a deterioração musculoesquelética e a sarcopenia são centrais e estão associadas a aumento da fraqueza, fadiga e risco de eventos adversos, como quedas, que podem aumentar a morbidade e mortalidade.[8]

Acredita-se que a sarcopenia seja causada pela perda das fibras do neurônio motor (denervação) e pela perda e degeneração das junções neuromusculares (as sinapses que ligam os neurônios motores aos músculos esqueléticos); como consequência, os músculos são menos estimulados e perdem massa muscular (Figuras 3.1 e 3.2).[9]

TABELA 3.1. Alterações causadas pelo envelhecimento

	Alterações causadas pelo envelhecimento	*Consequências clínicas*
	▪ Perda de neurônios ▪ Degeneração coclear ▪ Aumento da rigidez das lentes ▪ Perda de células da coluna anterior e posterior da medula espinhal ▪ Tempo de reação reduzido	▪ Risco de delirium aumentado ▪ Presbiacusia/perda auditiva de tom alto ▪ Presbiopia/visão de perto anormal ▪ Catarata ▪ Fraqueza e perda muscular ▪ Sensos de localização e de posição reduzidos ▪ Risco aumentado de quedas
	▪ Elasticidade pulmonar e suporte alveolar reduzidos ▪ Rigidez da parede torácica aumentada ▪ Incompatibilidade V/Q aumentada ▪ Tosse e ação ciliar reduzidas	▪ Capacidade vital e pico de fluxo respiratório reduzidos ▪ Volume residual aumentado ▪ Volume de reserva inspiratória reduzido ▪ Saturação de oxigênio arterial reduzida ▪ Risco de infecção aumentado
	▪ Frequência cardíaca máxima reduzida ▪ Dilatação da aorta ▪ Elasticidade do conduto/vasos de capacitância reduzidos ▪ Número de miócitos de estimulação no nó sinoatrial reduzido	▪ Tolerância ao exercício reduzida ▪ Arco aórtico alargado na radiografia ▪ Pressão de pulso alargada ▪ Risco de hipotensão postural aumentado ▪ Risco de fibrilação atrial aumentado
	▪ Deterioração da função da célula pancreática β	▪ Risco de intolerância a glicose aumentado
	▪ Perda de néfrons ▪ Taxa de filtação glomerular reduzida ▪ Função tubular reduzida	▪ Equilibrio de fluidos prejudicados ▪ Risco de desidratação/sobrecarga aumentado ▪ Metabolismo de drogas e excreção prejudicados
	▪ Motilidade reduzida	▪ Constipação
	▪ Densidade mineral do osso reduzida	▪ Risco de osteoporose aumentado

Fonte: elaborada pela autora.

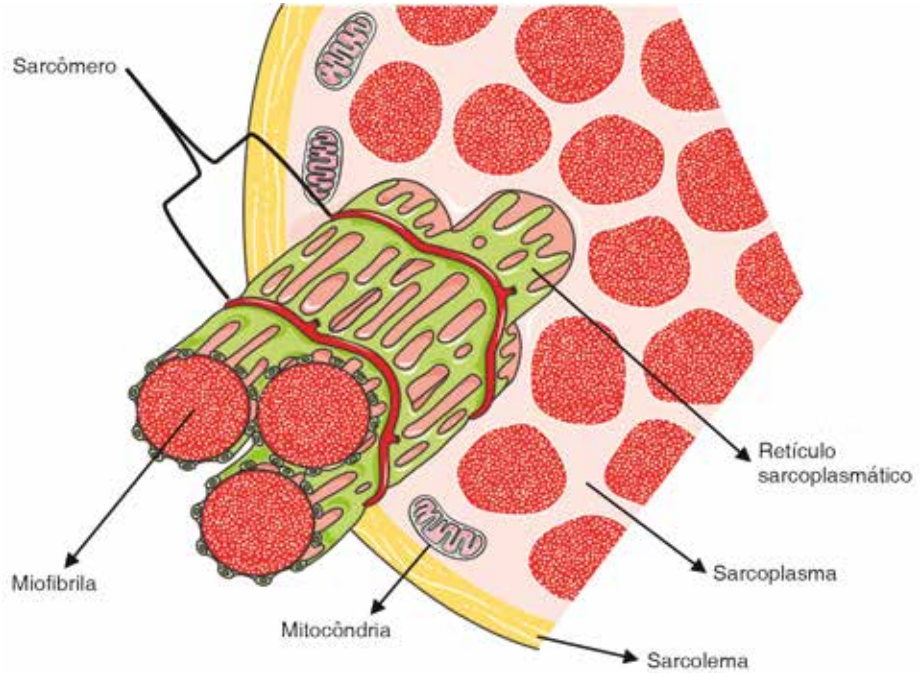

FIGURA 3.1. Sarcômero e retículo sarcoplasmático. Fonte: adaptada de Servier Medical Art.[10]



FIGURA 3.2. Músculo normal e sarcopênico. Fonte: adaptada de Servier Medical Art.[10]

A sarcopenia tende a piorar por causa da redução dos níveis de hormônios anabólicos circulantes – como a somatotropina (hormônio do crescimento), a testosterona e os hormônios que se assemelham à testosterona – que declinam a partir da meia-idade. Como os músculos esqueléticos são metabolicamente muito ativos, a sarcopenia é um fator importante que contribui para a diminuição da taxa metabólica relacionada com a idade. Em média, perde-se de 3 a 8% da massa muscular magra por década a partir dos 30 anos, o que leva ao declínio da taxa metabólica basal que começa em torno dos 20 anos de idade.[2,7]

Sistema ósseo

No idoso ocorre alteração tanto no osso esponjoso quanto no compacto. No osso esponjoso ocorre perda de lâminas ósseas, fazendo com que cavidades maiores sejam formadas entre as trabéculas ósseas; já o osso compacto diminui em espessura devido à redução da reabsorção interna óssea.[11]

Os canais corticais nos idosos são mais amplos, com a reabsorção interna sendo transformada de compacta para esponjosa, tornando-se mais porosa e delgada. Com a idade avançada, os osteócitos diminuem em número e atividade, havendo assim desequilíbrio no metabolismo de cálcio, tendo perda de cálcio na matriz (Figura 3.3).[12]

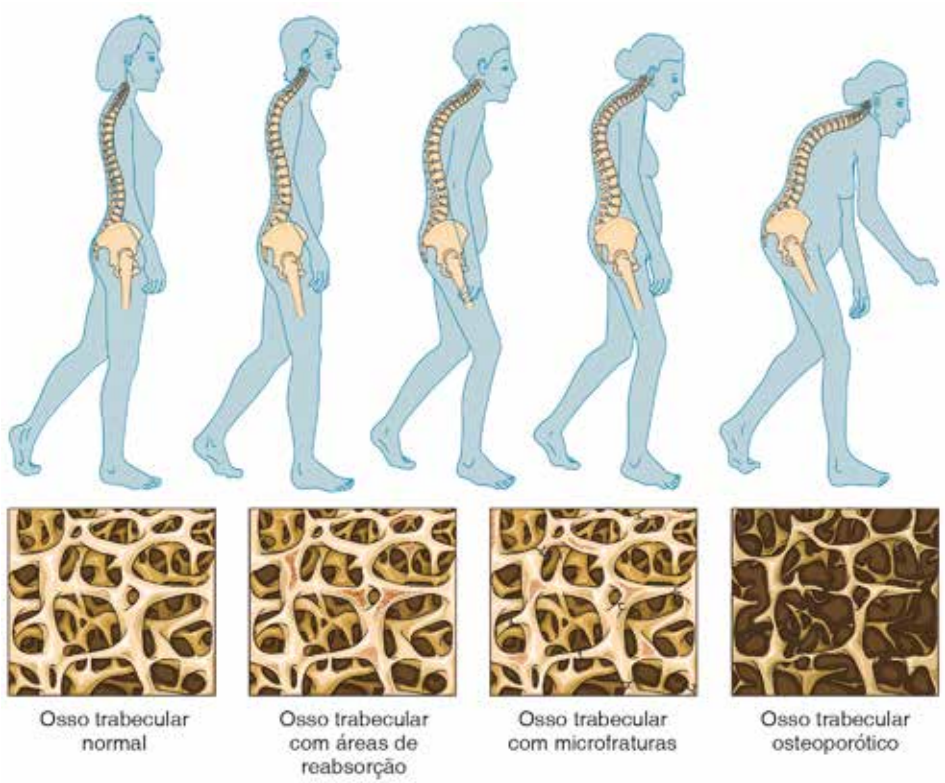

FIGURA 3.3. Perda de cálcio na matriz óssea. Fonte: adaptada de Servier Medical Art.[10]

Tecido conjuntivo

As principais funções dos tecidos conjuntivos são: permitir movimentos eficientes; atuar como um endoesqueleto para proteger e suportar tecidos moles; participar na homeostase, por exemplo, reservatório molecular de cálcio nos ossos, armazenamento de energia como gordura e glicogênio, regulação térmica por gordura e músculo.[2,7]

Com o envelhecimento, os tecidos tornam-se menos adaptados às suas funções, a cartilagem perde a resistência, o músculo torna-se menos potente, os ligamentos reduzem a elasticidade e redistribuem a gordura. A cartilagem articular e o disco intervertebral fornecem um amortecedor e um espaçador para as articulações. Essas funções são consequências da habilidade dos proteoglicanos da matriz em gerar uma alta pressão de expansão devido a água por meio da hidratação. Com o envelhecimento, a pressão de expansão dos proteoglicanos diminui e a cartilagem se altera. A síntese e a estrutura do colágeno e a elastina também se alteram, diminuindo a elasticidade dos ligamentos.[8]

Sistema nervoso

O volume do cérebro e/ou o seu peso diminui com a idade, a uma taxa de 5% por década depois dos 40 anos. Aos 70 anos, o cérebro diminui consideravelmente, essa diminuição da substância cinzenta é relatada como decorrente da morte celular neuronal, mas não se sabe ao certo como isso ocorre ou se é o único responsável ou a principal alteração. A incidência de acidente vascular cerebral, as lesões da substância branca e as demências também aumentam com a idade, assim como o nível de comprometimento da memória há alterações nos níveis de hormônios e neurotransmissores.[13,14]

Conexões

Axônios são linhas de transmissão que carregam informações. Eles são revestidos por mielina, que pode se desgastar/desfiar como o revestimento de fios de energia, reduzindo ou interrompendo os sinais.

As sinapses são pequenas pontes no fim dos axônios. Elas permitem um neurônio se comunicar com outro. A desintegração das sinapses é provavelmente a razão pela qual cérebros saudáveis podem diminuir de tamanho em algumas áreas (Figura 3.4).

Caminho da informação

Este é um exemplo simplificado de como um cérebro saudável processa informação. Quanto mais vivemos, mais complexo o pensamento se torna e mais vulnerável é a área ao declínio relacionado com a idade (Figura 3.5).

1. Os olhos veem algo e transmitem a imagem pelo nervo óptico.
2. O córtex visual identifica o que os olhos veem. Esta área e sua contraparte auditiva, raramente degeneram com a idade.
3. Áreas de associação ao longo do cérebro determinam se a cena é importante e como ela se relaciona com você. Cientistas não sabem como o envelhecimento afeta essas áreas.

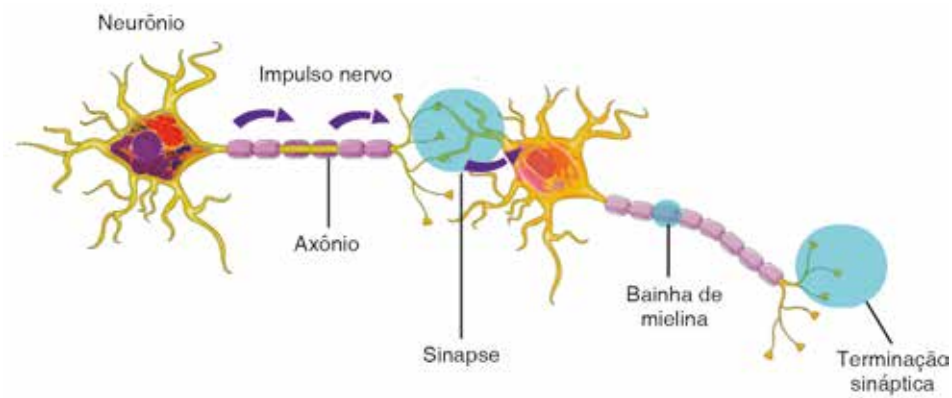

FIGURA 3.4. Sinapse. Fonte: elaborada pela autora.

4. O hipocampo codifica o que você viu em memória. Ele faz isso fortalecendo as sinapses. Esta função parece declinar com a idade, razão pela qual produzir e reter memórias se torna mais difícil.
5. O córtex pré-frontal decide o que fazer com o que você viu. Esta é a última parte do cérebro a amadurecer (por volta dos 20 anos de idade) e a última a declinar (após os 50 anos de idade). Porque os mais complexos raciocínios e planejamento ocorrem aqui, algumas das suas sinapses são as mais ágeis e flexíveis – e as mais finas e frágeis.

Alterações sensoriais na visão e na audição

A visão, a partir dos 60 anos de idade, passa a apresentar sinais de deterioração. Os olhos mudam, a córnea vai perdendo, progressivamente, a transparência, torna-se opaca, e aparece a catarata, principal doença relacionada com a idade no cristalino. Na

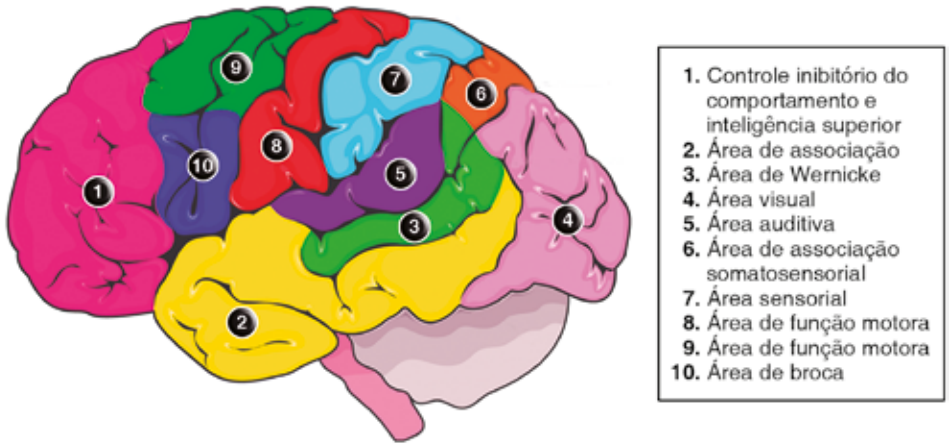

FIGURA 3.5. Processamento da informação pelo cérebro saudável. Fonte: elaborada pela autora.

retina, o envelhecimento é frequentemente acompanhado por degeneração macular. Com a idade, o corpo vítreo gelatinoso que preenche a cavidade central do olho se liquefaz e é capaz de se afastar de suas ligações naturais à retina neural. Isso pode levar à presença de moscas volantes irritantes, mas também está associado a um descolamento da retina que ameaça a visão. A presbiopia é outro exemplo de mudanças naturais no envelhecimento que levam a uma diminuição da capacidade de se concentrar em objetos próximos.[15]

Os efeitos do envelhecimento na função auditiva periférica são bem conhecidos, e a perda auditiva relacionada com a idade ou presbiacusia é comum entre aqueles acima de 60 anos. Sabe-se que 80% da população maior que 85 anos apresenta alguma forma de perda auditiva. Os dados mostram que a presbiacusia pode ser classificada em três tipos: sensorial, neuronal ou metabólica. No entanto, é necessário considerar outros fatores que podem ter afetado a audição do idoso ao longo da vida e que podem ter piorado a perda auditiva, como exposição ao ruído, doenças cardiovasculares (hipertensão ou diabetes) ou uso extensivo de fármacos antineoplásicos.[16]

Alterações no sistema límbico

O envelhecimento revela mudanças relacionadas com a idade do sistema límbico, significativamente no hipocampo, para-hipocampal e fórnix, mas não se observa alteração na região do cíngulo. Muitas síndromes comportamentais estão relacionadas com esta área do cérebro, e a mais pertinente para o idoso, a síndrome de adaptação geral (SAG) ou conjunto de sintomas em comum, como a falta de apetite, desânimo, fadiga e hipertensão arterial, representando um desgaste geral do organismo; ou seja, um esforço de adaptação empreendido pelo organismo para lidar com situações que afetam seu equilíbrio interno. É considerada uma resposta ao estresse e pode ser observada em qualquer indivíduo frágil, como um indivíduo com lesão grave no sistema nervoso central (SNC) ou um idoso com sistemas corporais fragilizados.[17]

Mudanças cardiovasculares com o envelhecimento

Uma mudança importante é a diminuição da elasticidade da aorta e das grandes artérias, medida pela diminuição da complacência aórtica. À medida que a aorta se torna menos complacente, aumenta a resistência à ejeção de sangue do ventrículo esquerdo (VE). Isso resulta em um aumento da pressão sistólica aórtica desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (VE) para qualquer volume sistólico e aumento da pós-carga ventricular. Com uma aorta mais rígida, há uma queda mais rápida da pressão na diástole, uma pressão diastólica mais baixa e um aumento na pressão de pulso. O aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), resulta em modesta hipertrofia do VE. Com a hipertrofia do VE e a diminuição da pressão diastólica, que é a pressão responsável pela perfusão subendocárdica, há potencial isquemia subendocárdica e fibrose intersticial.[18,19]

Sistema respiratório

Com o envelhecimento, o tórax torna-se mais rígido devido à calcificação das cartilagens costais com diminuição dos espaços dos discos intervertebrais, resultando em

um aumento no diâmetro torácico anteroposterior com redução da movimentação das costelas. Com a idade ocorre um declínio do volume expiratório forçado (VEF) depois dos 70 anos de idade; e há também um aumento no tamanho do espaço aéreo resultante da perda de tecido de suporte e diminuição da força muscular respiratória, muito mais comum nos homens do que nas mulheres. A capacidade vital (CV) permanece a mesma; no entanto, a capacidade residual funcional (FRC), que é o volume do pulmão na expiração final, aumenta como resultado da diminuição forças elásticas do pulmão. Da mesma forma, o volume final aumenta com o envelhecimento, levando a uma maior complacência dos alvéolos afetados, com colapso das pequenas vias aéreas e aprisionamento aéreo.[20,21]

Sistema digestivo

A dificuldade em engolir é cada vez mais prevalente na idade avançada. Embora a função esofágica geral esteja bem preservada, os distúrbios em função do esfíncter esofágico inferior são frequentes mesmo em adultos mais velhos, saudáveis e assintomáticos, e podem contribuir para o desenvolvimento de disfagia. Os pacientes idosos estão propensos ao desenvolvimento de gastrite crônica, úlceras gastroduodenais e sangramento, como uma consequência da utilização de anti-inflamatórios (AINES) e infecção por *Helicobacter pylori*; com exacerbação da resposta às infecções e aparecimento da desnutrição.[18,22,23]

Após os 65 anos de idade, o peso e o número de células do fígado diminuem, também há diminuição de hepatócitos e mitocôndrias; em contrapartida, há aumento do volume de lisossomos e crescimento dos volumes celular e nuclear das células hepáticas. Com o envelhecimento, o pâncreas parece diminuir e ficar mais leve em indivíduos com mais de 70 anos de idade, como também há indícios de uma redução no débito secretor.[24]

Sistema reprodutor

Na mulher, com o avanço da idade, por volta dos 45 anos, ocorre invariavelmente a falência dos ovários e o fim do seu ciclo reprodutivo, onde acontece a queda dos hormônios femininos (estrógeno e progesterona), causando assim, possíveis transtornos emocionais e físicos. À medida que o tecido elástico do útero é substituído por feixes de tecido colágeno fibroso sua elasticidade é perdida, diminuindo seu peso. A bexiga, o reto e o útero tendem a cair, porque os ligamentos que os sustentam se tornam fracos. A menopausa ocorre mais ou menos entre 40 e 50 anos de idade; os órgãos diminuem em peso e se atrofiam; a vagina diminui em comprimento e largura, fica menos umidificada, os cistos ovarianos são comuns; as glândulas mamárias são substituídas por tecido fibroso, os ligamentos ficam fracos tornando as mamas pendentes e flácidas; os pelos púbicos diminuem.[5,25]

As alterações hormonais e fisiológicas observadas com a idade em homens é a andropausa ou declínio androgênico. Incluem perda da libido e função erétil; perda de massa corporal magra; diminuição na sensibilidade à insulina; diminuição na densidade mineral óssea

resultando em osteoporose; depressão, irritabilidade, perda de memória; fadiga; anorexia e sintomas vasomotores.[5,26]

Sistema urinário

O peso dos rins em pessoas com 50 anos de idade é de aproximadamente 250 a 270 g e, aos 90 anos, diminui em aproximadamente 30% baixando para 180 a 185 g. Essa perda na massa renal é devida sobretudo à diminuição da massa cortical com esclerose glomerular, caracterizada por uma obliteração da arquitetura capilar, com perda da capacidade de realizar ultrafiltração de plasma, com diminuição na taxa de filtração glomerular. Os rins manifestam perda constante de néfrons e uma diminuição correspondente na taxa de filtração glomerular (TFG). E a TFG diminuída torna o paciente mais suscetível à insuficiência renal aguda.[18,27]

Sistema endócrino

Todo o sistema endócrino é alterado. Com o envelhecimento, há um declínio nos níveis de estrogênio e testosterona, com aumento do hormônio luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) e na globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Há uma diminuição nas concentrações do hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina e deidroepiandrosterona. Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal/tireoide, com mudança mínima na função adrenal e tireoidiana.[28-30]

Termorregulação no idoso

Com o envelhecimento, a resposta febril está reduzida ou ausente, o que pode explicar maiores taxas de morbidade e mortalidade associadas a infecções. Nos pacientes idosos, a resposta febril pode estar ausente ou mínima em 20 a 30% dos casos, mesmo na presença de infecção grave. Além de atrasar o diagnóstico, a ausência de febre acarreta mau prognóstico. O paciente idoso é considerado febril se há elevação persistente da temperatura maior que 37,2°C acima da temperatura basal. Ao contrário do paciente mais novo, a presença de febre em paciente idoso indica infecção grave, geralmente bacteriana.[29,31]

Sistema imunológico no idoso

A imunossenescência é uma série de mudanças relacionada com a idade que afeta o sistema imunológico e, com o tempo, leva a um aumento da vulnerabilidade a doenças infecciosas. O envelhecimento altera profundamente o sistema imunológico com numerosas alterações na hematopoiese, sistemas adaptativos e inatos, associados a um ambiente pró-inflamatório.[32]

O processo de envelhecimento envolve uma combinação de alterações nas células do sistema imune; no microambiente em órgãos linfoides e tecidos não linfoides, onde residem células do sistema imune; e nos fatores circulantes que interagem com as células imunes e seu microambiente para assegurar a iniciação, a manutenção e a interrupção adequada das respostas imunes, bem como a homeostase do sistema imunológico (Figura 3.6).[33]

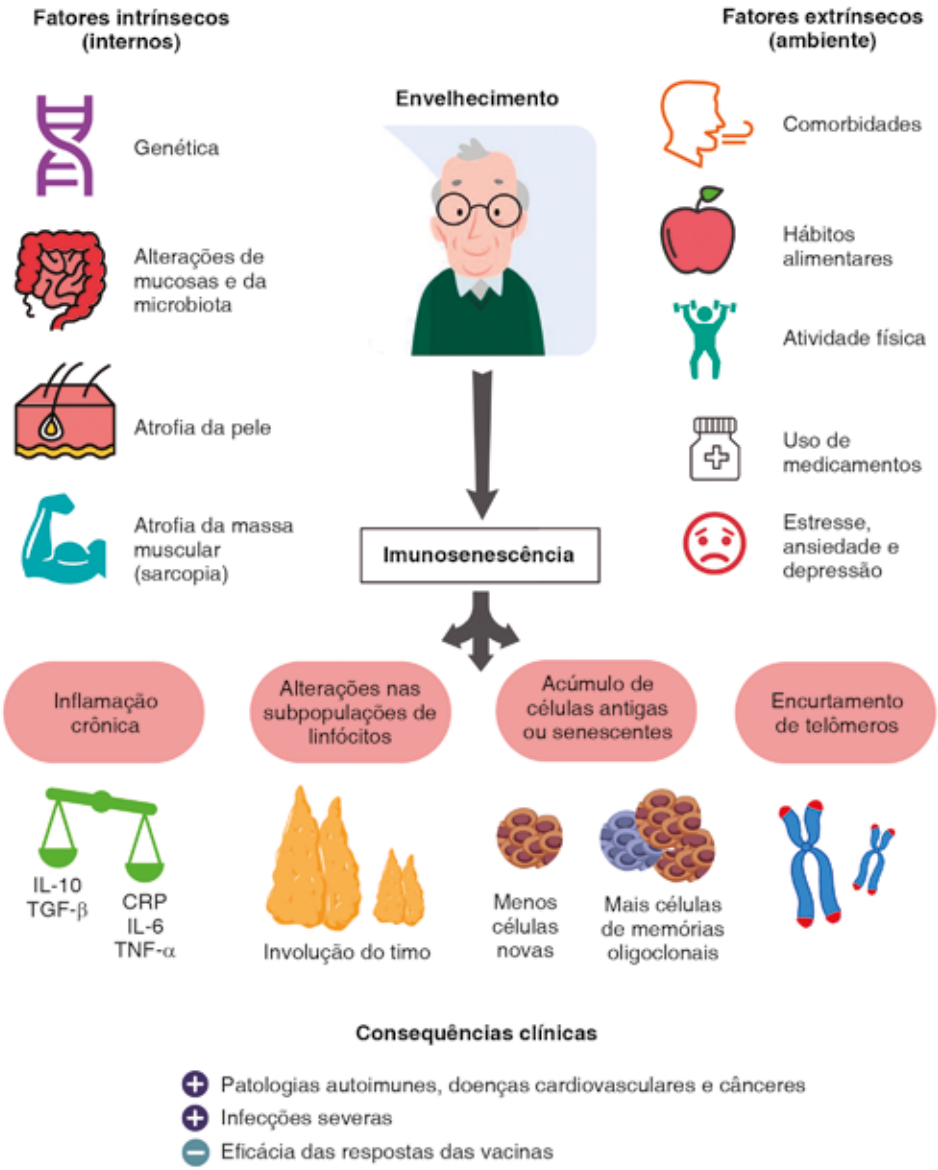

FIGURA 3.6. Imunossenescência. Fonte: elaborada pela autora.

Referências bibliográficas

1. Vijg J, Le Bourg E. Aging and the inevitable limit to human life span. Gerontology. 2017; 63(5): 432-4.
2. Niedermeier M, Herzog S, Kopp-Wilfling P, Burtscher M, Kopp M. Is the effect of physical activity on quality of life in older adults mediated by social support? Gerontology. 2019; 65(4):375-82.

3. Parisi MM, Grun LK, Lavandoski P, Alves LB, Bristot IJ, Mattiello R et al. Immunosenescence induced by plasma from individuals with obesity caused cell signaling dysfunction and inflammation: immunosenescence induced by obesity. Obesity. 2017 Sep; 25(9):1523-31.
4. Papa EV, Dong X, Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review. Clin Interv Aging. 2017 June 13; 12:955-61.
5. Choi S-J. Age-related functional changes and susceptibility to eccentric contraction-induced damage in skeletal muscle cell. Integr Med Res. 2016 Sep; 5(3):171-5.
6. Bougea A, Papadimas G, Papadopoulos C, Paraskevas G, Kalfakis N, Manta P et al. An age-related morphometric profile of skeletal muscle in healthy untrained women. J Clin Med. 2016 Nov 7; 5(11):97.
7. Murgia M, Toniolo L, Nagaraj N, Ciciliot S, Vindigni V, Schiaffino S et al. Single muscle fiber proteomics reveals fiber-type-specific features of human muscle aging. Cell Rep. 2017 June; 19(11):2396-409.
8. Koo J-H, Kang E-B, Cho J-Y. Resistance exercise improves mitochondrial quality control in a rat model of sporadic inclusion body myositis. Gerontology. 2019; 65(3):240-52.
9. Stockinger J, Maxwell N, Shapiro D, deCabo R, Valdez G. Caloric Restriction mimetics slow aging of neuromuscular synapses and muscle fibers. J Gerontol Ser A. 2018 Jan 1; 73(1):21-8.
10. SMART [Internet]. Servier Medical Art. [Citado em: 1o de junho de 2020]. Disponível em: https://smart.servier.com/
11. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. Nat Med. 2015 Dec; 21(12):1424-35.
12. Barbon FJ, Wiethölter P, Flores RA. Alterações celulares no envelhecimento humano. J Oral Investig. 2016 Oct 26; 5(1):61-5.
13. Gavrilov LA, Kruť ko VN, Gavrilova NS. The future of human longevity. Gerontology. 2017; 63(6):524-6.
14. Rizzo M, Anderson S, Fritzsch B. The Aging mind and brain: overview. In: Rizzo M, Anderson S, Fritzsch B. (org.) The Wiley Handbook on the aging mind and brain [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. [Citado em: 17 de julho de 2019]. p. 1-15. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/9781118772034.ch1
15. Lin JB, Tsubota K, Apte RS. A glimpse at the aging eye. Npj Aging Mech Dis. 2016 Mar 10; 2:16003.
16. Couto CM, Brites IS. Aging auditory system and amplification. Adv Clin Audiol [Internet]. [Citado em: 17 de julho de 2019]; Disponível em: https://www.intechopen.com/books/advances-in-clinical-audiology/aging-auditory-system-and-amplification
17. Selye H. The stress of life. New York, NY: McGraw-Hill; 1956. xvi, 324.
18. Evers BM, Townsend CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. Surg Elder Patient I. 1994 Feb 1; 74(1):23-39.
19. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology—changes with aging. Am J Geriatr Cardiol. 2003; 12(1):9-13.
20. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. Clin Interv Aging. 2006 Sep; 1(3):253-60.
21. McElhaney JE, Andrew MK, McNeil S, Kuchel GA. Preventing infections and healthy aging. In: Coll PP. (org.) Healthy aging: a complete guide to clinical management [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. [Citado em: 18 de julho de 2019]. p. 181-8. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-06200-2_16
22. Tang Y, Purkayastha S, Cai D. Hypothalamic microinflammation: a common basis of metabolic syndrome and aging. Trends Neurosci. 2015 Jan; 38(1):36-44.
23. Dominguez LJ, Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Jan; 19(1):5-11.
24. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Jan; 19(1):12-8.

25. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). Climacteric [Internet]. 3 de julho de 2009. [Citado em: 18 de julho de 2019.] Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/cmt.4.4.267.272?needAccess=true
26. Wich BK, Carnes M. Menopause and the aging female reproductive system. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995 June 1; 24(2):273-95.
27. Glassock R, Denic A, Rule AD. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. J Bras Nefrol [Internet]. [Citado em: 18 de julho de 2019.] Disponível em: http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170010
28. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. J Pathol. 2007; 211(2):173-80.
29. Palmer J, Pandit V, Zeeshan M, Kulvatunyou N, Hamidi M, Hanna K et al. The acute inflammatory response after trauma is heightened by frailty: a prospective evaluation of inflammatory and endocrine system alterations in frailty. J Trauma Acute Care Surg. 2019 July; 87(1):54-60.
30. Kanakis G. Hormonal changes in men due to ageing (all hormonal axes). Maturitas. 2019 June 1; 124:130.
31. Lambertucci JR, Ávila RE, Voieta I. Febre de origem indeterminada em adultos. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38(6):507-13.
32. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire: du fondamental à la clinique. Rev Médecine Interne. 2019 Feb 1;40(2):105-11.
33. Nikolich-Žugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. Nat Immunol. 2018 Jan;19(1):10.