

Fisiologia do Envelhecimento

4

Capítulo

Matheus Papaléo Netto
Eurico Thomaz de Carvalho Filho
Renata Freitas Nogueira Salles

INTRODUÇÃO

Pode-se considerar o envelhecimento como a fase final de um todo *continuum* que é a vida, começando esta com a concepção e terminando com a morte. Ao longo desse *continuum* é possível identificar fases como desenvolvimento, puberdade e maturidade, nas quais podem ser evidenciados marcadores biofisiológicos, que representam pontos de transição entre uma fase e outra. O envelhecimento, por sua vez, é aquele período da vida que, segundo alguns autores, sucede à fase de maturidade e que é caracterizado por declínio das funções orgânicas, que, em decorrência, acarreta maior susceptibilidade à eclosão de doenças, que terminam por levar o idoso à morte. Essa diminuição da capacidade funcional é caracteristicamente linear em função do tempo. Por outro lado, não é possível evidenciar um ponto de transição com a fase precedente, dada à inexistência de um marcador biofisiológico eficaz e confiável do fenômeno.

O que é possível afirmar categoricamente é que os distúrbios funcionais referidos são comuns a todas as pessoas, não são induzidos por doenças e sobrevêm simplesmente em consequência do avançar dos anos. Essas modificações são, portanto, decorrentes do envelhecimento natural, termo este que tem como sinônimos senescência, envelhecimento intrínseco, envelhecimento primário e eugéria, para diferenciar-se de alterações funcionais decorrentes de doenças que são comuns na terceira idade, que constitui a senilidade, envelhecimento secundário ou patogéria. A questão que deve ser levantada é sobre o tempo que tais alterações eugéricas podem ser mantidas, sem que ocorram as primeiras manifestações de doença associada, sabendo-se que esta é mais freqüente e mais grave em idosos e que modificações fisiológicas do envelhecimento podem agir como fator precipitante. A hipótese fisiológica do envelhecimento e seu término pela "morte eugérica" é que o declínio da função vai ocorrendo até o ponto no qual o meio interno compatível com a vida da célula não pode ser mantido por mais tempo.

As considerações acima demonstram que a constância do meio interno, cuja importância foi observada pela primeira vez por Claude Bernard, e denominada homeostasia por Canon, possibilita a sobrevivência do ser humano dentro de amplos limites de variações do meio. Com o passar dos anos, entretanto, vai ocorrendo progressivo estreitamento desses limites, cujas consequências são facilmente previsíveis. Assinale-se que a capacidade de manutenção do meio interno, segundo Comfort, seria a principal responsável pela diferença entre jovens e idosos. Baseado nisso, este autor conceitua o envelhecimento como a incapacidade de adaptação homeostática às situações de sobrecarga funcional.

Há, como se sabe, diferentes visões sobre a época de início do processo de envelhecimento, ou seja, a fase da vida na qual já estariam presentes as primeiras manifestações do fenômeno. Deixando-se de lado conjecturas a esse respeito, é certo que na velhice ocorre redução da capacidade funcional, que se expressa por dificuldade do organismo se adaptar às condições de sobrecarga funcional, especialmente aquelas que envolvem situações de estresse.

Outro fato que merece destaque é a grande variabilidade de comportamento do declínio das funções de um órgão a outro, como também entre idosos da mesma idade, a ponto de hoje se considerar, dentro da categoria de envelhecimento fisiológico, duas formas: o usual ou comum e o bem-sucedido ou saudável. Assinale-se que sob o rótulo de idosos são incluídas pessoas relativamente jovens, com 60 anos ou pouco mais, como também aqueles que são extremamente velhos, com 90, 100 ou mais anos de idade. As consequências sobre a variabilidade de comportamento referida, em face da grande amplitude da faixa etária geriátrica, são, por si só, obviamente esperadas.

Atualmente considera-se que o envelhecimento relaciona-se fundamentalmente com alterações das proteínas que compõem o organismo. Existem diversas teorias que procuram explicar essa alteração protéica no

envelhecimento, sendo que duas delas são mais aceitas pelos pesquisadores e provavelmente se completam: teoria da deterioração da síntese protéica e teoria do relógio biológico. Além disso, existiriam diversos fatores que teriam influência sobre os mecanismos de alteração protéica. Entre estes, sem dúvida principal é o genético. A importância da herança genética é demonstrada pela longevidade característica de cada espécie animal. Assim, a duração máxima da vida de seres humanos é de aproximadamente 120 anos, enquanto a de camundongos é de 40 meses.

Na prática médica têm sido evidenciados casos de envelhecimento precoce, decorrentes de aceleração dos mecanismos que o determinam, como é o caso da progéria infantil ou doença de Hutchinson-Gilford, determinada por genes autossômicos recessivos. Este fato também tem sido observado em diversas afecções, como o *diabetes mellitus*, a demência senil, o mongolismo e o *xeroderma pigmentosum*, nas quais há alterações genéticas e envelhecimento precoce de certos setores do organismo.

O ácido desoxirribonucléico sofre modificações contínuas em sua estrutura em resposta a diversos fatores intrínsecos e extrínsecos. Entre os intrínsecos situam-se os radicais livres e as alterações do sistema imunológico, enquanto entre os extrínsecos citam-se o fator alimentar, a radioatividade, a temperatura e a poluição atmosférica como os mais importantes. A tentativa de manutenção da estabilidade orgânica e funcional é realizada pela ação de enzimas de reparação que são deficientes no envelhecimento.

Devido à grande variabilidade de comportamento das diversas funções orgânicas anteriormente referida, as considerações que serão tecidas nos diversos itens desse capítulo deverão ser analisadas sob o crivo da grande heterogeneidade existente entre idosos.

CONCEITO DE SENESCÊNCIA E SENILIDADE

Ao se considerar o envelhecimento de um ser vivo, particularmente do homem, é de fundamental importância distinguir o que é consequência desse processo, daquilo que é secundário a estados mórbidos que são freqüentes nessa fase da vida.

Entende-se por senescência ou senectude as alterações orgânicas, morfológicas e funcionais, que ocorrem em consequência do processo de envelhecimento, e por senilidade as modificações determinadas pelas afecções que freqüentemente comprometem os indivíduos idosos. A diferenciação entre essas duas condições é por vezes extremamente difícil, existindo situações nas quais há grande dificuldade em definir se uma determinada alteração é manifestação de senescência ou de senilidade. Por outro lado, a evolução dos conhecimentos tem feito com que condições, inicialmente consideradas como manifestações de senescência, sejam hoje definidas como afecções e vice-versa. Um exemplo interessante desse fato é o da evolução da pressão arterial sistêmica com a idade. Devido às modificações do sistema cardiocirculatório,

observa-se uma elevação progressiva tanto da pressão arterial sistólica como diastólica, sendo que níveis até 159/89 mmHg podem ser considerados normais no idoso. Até fins da década de 1970, muito autores consideravam que níveis pressóricos mais elevados seriam fisiológicos, constituindo uma tentativa do organismo de compensação às obstruções ateroscleróticas, mantendo a circulação dos vários órgãos. Hoje, porém, sabe-se que a hipertensão arterial, mesmo no indivíduo idoso, é um importante fator de risco de morbidade e mortalidade cardíaca e cerebrovascular.

Algumas alterações observadas durante o envelhecimento, quando muito acentuadas, podem relacionar-se com a existência de doenças. Assim, as placas senis e a aterogênese ocorrem durante o envelhecimento normal, porém quando muito freqüentes caracterizam, respectivamente, a doença de Alzheimer e a aterosclerose.

CARACTERÍSTICAS BIOFISIOLÓGICAS GERAIS DO ENVELHECIMENTO NORMAL

Já assinalamos que o organismo humano passa pelas fases de desenvolvimento, puberdade, maturidade ou estabilização e envelhecimento. Este, como se acha explicitado em seu conceito, é caracteristicamente dinâmico e progressivo, ao se considerar que o declínio das funções orgânicas tende a ser linear em função do tempo, não se conseguindo definir o limite de transição com a fase que lhe precede, como foi referido na Introdução.

Em vista do decréscimo da capacidade fisiológica existente em pessoas idosas, alguns fisiologistas definem o envelhecimento como a “soma total de todas as alterações que ocorrem no organismo vivo e que acarretam declínio funcional e morte.”

Embora o momento de início do processo de envelhecimento seja ainda motivo de controvérsia, a maioria dos autores admite que ele tem início relativamente precoce, aproximadamente ao final da segunda década da vida, perdurando por mais uma década pouco perceptível, quando então surgem as primeiras alterações funcionais e/ou estruturais próprias do envelhecimento. Estas são em seu início discretas, aumentando progressivamente, não se evidenciando incapacidade funcional total da maioria dos sistemas orgânicos. Constituem exceção à regra dois órgãos — ovário e timo — cujas funções endócrinas diminuem ou mesmo desaparecem com relativa precocidade. Nos demais órgãos ou sistemas vai ocorrendo gradativa redução da reserva funcional, acarretando diminuição da capacidade de manutenção do equilíbrio homeostático, caracterizado pela dificuldade de adaptação do organismo às modificações dos meios interno e externo.

Deve ser enfatizado, no entanto, como já foi assinalado, que o declínio das funções orgânicas não é uniforme; ao contrário, ele exhibe grande variabilidade de comportamento quando se considera o ritmo e a magnitude da deterioração dos vários sistemas orgânicos, nos diferentes indivíduos e entre as diversas espécies

animais. Com efeito, a alteração funcional de um determinado órgão não pode ser considerada por si só sinal de envelhecimento do organismo como um todo. Exemplos clássicos dessa afirmação são as modificações de algumas funções sensoriais como a visão e a audição, que já começam a apresentar redução de sua capacidade funcional em fases muito precoces da vida, mais precisamente na pós-adolescência ou no adulto jovem, declinando após mais rapidamente, culminando, freqüentemente, em torno dos 50 anos de idade, portanto, antes da idade limite do envelhecimento cronológico definido pela Organização Mundial da Saúde.

Por outro lado, outras funções orgânicas mantêm-se relativamente eficientes até períodos muito avançados da existência. É o que ocorre com a tolerância aos hidratos de carbono que, embora possa exibir modificações acentuadas, elas freqüentemente ocorrem mais tardiamente, pois esta variável possui um número de mecanismos alternativos de controle que permite manutenção da estabilidade até idades mais avançadas da vida. Outras funções, no entanto, como a velocidade de condução nervosa e o hematócrito, apresentam alterações apenas discretas, mesmo em pessoas muito idosas.

Esses exemplos ilustram bem o fato de ser um erro admitir que a deterioração de uma determinada função orgânica sempre se acompanha de declínio idêntico de outros sistemas orgânicos ou, em outras palavras, não se deve esperar que haja paralelismo absoluto entre as alterações funcionais dos diversos órgãos.

Deve ser assinalado também que alguns processos rotulados como decorrentes do envelhecimento têm seu início muito precoce, mas com freqüência somente manifestam alterações funcionais após vários anos de evolução. O exemplo mais típico é a aterosclerose, cujas modificações anatomopatológicas já se encontram presentes na infância ou puberdade, porém suas alterações funcionais e manifestações clínicas ocorrem mais freqüentemente na maturidade ou velhice. Com efeito, a lesão inicial da aterosclerose, ou seja, a estria lipídica já se acha presente entre dez e 20 anos de idade, a placa fibrosa entre 20 e 30 anos e as conseqüências clínicas — gangrena de membro inferior, acidente vascular cerebral, aneurisma arterial e coronariopatia — estão comumente presentes a partir dos 40 anos de idade, embora mais raramente possam se manifestar mais precocemente.

De qualquer forma, apesar de os exemplos citados deixarem claro que as modificações funcionais não são homogêneas nem uniformes, quando se considera o conjunto dos sistemas orgânicos pode-se aceitar como regra geral que ocorra, em média, a partir dos 30 anos de idade, perda de 1% da função ao ano.

Um outro fato que merece ser destacado é que o ritmo de declínio da função não se modifica com o avançar da idade. De fato, pode-se afirmar que, em condições normais, o ritmo de perda de uma determinada função aos 80 ou mais anos de idade é idêntico ao que ocorre aos 40 anos, ou seja, o fenômeno do envelhecimento se processa de forma semelhante nas diversas fases de sua evolução.

É importante assinalar também que, embora a perda da capacidade funcional de cada órgão se processa de forma linear em função do tempo, o efeito cumulativo do conjunto das alterações induzidas pela idade, acarretando aumento da mortalidade, não se faz de maneira linear. Esse aumento obedece, de certa forma surpreendente, uma lei logarítmica, descrita pela primeira vez há aproximadamente 150 anos por Benjamin Gompertz, representada pela seguinte equação:

$$R_t = R_0 e^{\alpha t}$$

É possível verificar através dessa fórmula que R_t , que é a probabilidade por ano de morrer no tempo t , é a resultante do produto do primeiro componente, representado pela probabilidade hipotética (extrapolada) de morrer ao nascer (R_0), pelo segundo componente, expresso matematicamente por $e^{\alpha t}$. O símbolo a , que é coeficiente de regressão da equação, representa o ritmo da mortalidade, e e é a base dos logaritmos naturais, que, obviamente, define o modelo matemático da equação. Percebe-se, pois, que, quanto maior é a vulnerabilidade inicial, ou seja, no tempo 0 (R_0) e o ritmo da mortalidade (α), maior a probabilidade de morrer num determinado tempo t .

Paralelamente ao declínio funcional, porém, não com a mesma intensidade e ritmo, ocorrem alterações teciduais, celulares, moleculares e enzimáticas.

ALTERAÇÕES CELULARES

As células envelhecem com velocidades diferentes de acordo com o órgão a que pertencem. Assim, as células das vilosidades intestinais têm duração de dias, as células dos órgãos sexuais secundários só entram em atividade mitótica na puberdade e os neurônios do sistema nervoso central não se dividem.

Segundo Cowdry, as células humanas podem ser classificadas em quatro grupos, segundo o grau de diferenciação: a. células relativamente indiferenciadas, destinadas a produzir outras células, como, por exemplo, as células basais da epiderme e as células primordiais do sangue; b. células derivadas do grupo anterior, com diferenciação funcional progressiva, capazes de se dividir até chegar à etapa final de diferenciação; c. células diferenciadas como as do fígado, rim, tireóide, que raramente se dividem, mas tem potencial para tanto em caso de necessidade; d. células que não se dividem como os neurônios e as fibras miocárdicas.

As alterações determinadas pelo envelhecimento são passíveis de reparação nas células dos primeiros grupos, porém nas células do terceiro e, principalmente, do quarto grupo elas são definitivas e irreversíveis.

ALTERAÇÕES NUCLEARES

Várias modificações ao nível do núcleo são observadas, sendo o seu significado importante. Em condições experimentais, juntando-se o núcleo de célula jovem

com citoplasma de célula idosa, o conjunto se comporta como jovem, ao passo que se associando núcleo de célula idosa com citoplasma de célula jovem, o comportamento será de idoso.

No envelhecimento, o núcleo apresenta modificação de tamanho, inclusões e aumento do número e tamanho dos nucléolos. Muito importantes são as alterações cromossômicas que consistem de modificações da forma, fragmentação e encurtamento.

ALTERAÇÕES CITOPLASMÁTICAS

O achado mais característico do processo de envelhecimento consiste no acúmulo de grânulos ou pigmentos castanho-amarelados após coloração pela hematoxilina e eosina, denominados lipofuscínicos. Sua composição química é heterogênea, mas contém 25% de lípidos, donde sua denominação. A sua origem é discutível, achando alguns tratar-se de "lixo celular", ou seja, restos de organelas citoplasmáticas. Até o momento não se comprovou que ele comprometa a função celular, porém, como tem sido aventada sua origem mitocondrial, o pigmento poderia ser indicador de alteração dessa estrutura, com repercussão na capacidade de produção de energia.

São descritas também modificações do tamanho, forma e quantidade de mitocôndrias, porém, enquanto alguns autores descrevem maior tamanho e menor quantidade, outros encontraram o inverso. Fragmentação do aparelho de Golgi, modificações do sistema retículo-endoplasmático e ruptura de lisossomas são também observadas no envelhecimento.

ALTERAÇÕES DA MEMBRANA CELULAR

A membrana celular provavelmente também apresenta modificações no envelhecimento. Um dos mecanismos propostos para essa alteração seria a peroxidação de lípidos insaturados da membrana por radicais livres hidroxila. Haveria formação de radicais peroxi e hidroperoxi e também aldeídos deles derivados, todos compostos tóxicos para a membrana.

ALTERAÇÕES DOS COMPONENTES CELULARES

Admite-se que haja um acúmulo de água intracelular nas mitocôndrias e no interior do retículo endoplasmático. A redução do conteúdo aquoso intracelular global seria por diminuição do número de células do organismo. Há, ainda, com o envelhecimento um decréscimo da capacidade celular de reter potássio em seu interior e de manter o sódio em seu exterior por deficiência de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (adenosinotrifosfatase) da membrana.

Pode ocorrer também acúmulo de glicogênio, a ponto de formar vacúolos visíveis, aparentemente sem prejuízo para as funções celulares. Há acúmulo de gordura acompanhada de alteração na sua estrutura. No adulto normal ela está dispersa no citoplasma sob a for-

ma de micelas não detectáveis pelos métodos convencionais de microscopia, enquanto no idoso podem se acumular sob forma de grânulos visíveis.

ALTERAÇÕES TECIDUAIS

Em todos os tecidos do organismo observam-se alterações durante o envelhecimento. Elas variam em intensidade, dependendo do indivíduo e do tecido considerado, verificando-se que em algumas pessoas essas modificações predominam em certos setores do organismo e em outras em localização diversa.

O melhor exemplo dessas alterações encontra-se no tecido conectivo que, além de ter sido o mais estudado, está distribuído por todos os setores do organismo. Ele é formado por um componente celular - fibroblasto -, incluído em matriz extracelular formada por um gel amorfo, constituído por um complexo de proteoglicanos e glicoproteínas, denominado substância fundamental, além de proteínas fibrosas, que compreendem os sistemas de fibras colágenas e elásticas.

Os elementos constituintes do tecido conectivo alteram-se no envelhecimento tanto quantitativa como qualitativamente. Tais eventos são devidos a mudanças nos fibroblastos que secretam os componentes, como também por alterações ulteriores das moléculas formadas.

SISTEMA COLÁGENO

O colágeno é a proteína mais encontrada no organismo, correspondendo aproximadamente a um terço das proteínas orgânicas. É formado principalmente pelos aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina, que constituem cadeias polipeptídicas, que se unem formando o tropocolágeno. Moléculas de tropocolágeno congregam-se constituindo o colágeno, que se dispõe em forma de fibrilas e de fibras que se entrelaçam, formando uma estrutura rígida e quase inextensível.

Estudos químicos, físico-químicos e de difração de raios X evidenciaram que todas as moléculas de colágeno apresentam três cadeias de aminoácidos. Diversos tipos de colágeno têm sido identificados através das variações dessas cadeias. O tipo I predomina nos tecidos intersticiais, derme, tendões e ossos. O tipo II está presente na cartilagem hialina e no olho, enquanto o tipo III encontra-se associado ao tipo I, porém em menor proporção. O colágeno presente na membrana basal pertence ao tipo IV.

A transformação metabólica do colágeno é lenta, ocorrendo em anos, o que é compatível com a função de proteína estrutural. A destruição do colágeno é realizada por collagenases específicas, produzidas em pequenas quantidades quando necessário.

Com o envelhecimento, mais colágeno é formado, surgem ligações cruzadas na molécula e há maior resistência à ação da collagenase. Em consequência, aumenta a rigidez dos tecidos e há maior dificuldade de difusão dos nutrientes dos capilares para as células e dos metabólitos para os capilares, o que ocasionaria deterioração progressiva da função celular.

SISTEMA ELÁSTICO

O sistema elástico é o componente do tecido conectivo responsável pela sua elasticidade. Ele se distribui mais seletivamente que o colágeno, encontrando-se em maior quantidade nos tecidos e órgãos que sofrem maior ação de tração e extensão, como pele, parede arterial e pulmão.

As fibras do sistema elástico são formadas por proteínas nas quais predominam os aminoácidos desmosina, isodesmosina e lisinonorleucina. Do ponto de vista morfológico distinguem-se três tipos de fibras constituintes de sua fase evolutiva: oxitalânicas, que são as mais precoces, que evoluem para as elaunínicas e estas para as elásticas, que são as maduras.

Com o envelhecimento ocorrem alterações mais evidentes nas fibras elásticas maduras, observando-se aumento na quantidade de fibras, alteração na sua composição de aminoácidos, fragmentação e irregularidades de forma, além do depósito de cálcio. Tais alterações determinam mudanças nas características funcionais das mesmas, ocasionando redução da elasticidade dos tecidos que as contêm.

Na pele a alteração mais observada com o envelhecimento é a fragmentação das fibras elásticas. Em ratos observou-se que as fibras elásticas cutâneas tornam-se progressivamente tortuosas e com superfície irregular. As tortuosidades significariam que as fibras foram estiradas e a seguir perderam a elasticidade, determinando, como consequência, dobras ou rugas.

Em estudos morfológicos de aorta humana observou-se no envelhecimento fragmentação das fibras elásticas, acompanhada de depósito de lipídeos e de cálcio, o que determinaria redução da elasticidade. Quanto à composição de aminoácidos verificou-se que a elastina obtida da aorta de idosos difere daquela obtida de jovens.

Estudo morfoquantitativo de pulmão humano evidenciou que no envelhecimento havia manutenção do número de fibras, porém com alterações degenerativas e modificações da composição de aminoácidos.

No miocárdio ventricular humano foi verificado que, com o progredir da idade, há aumento da quantidade de fibras do sistema elástico, porém as fibras elásticas são mais espessas, apresentam superfície irregular e menor número de microfibrilas.

ALTERAÇÕES ORGÂNICAS

ESTATURA E PESO

A altura atinge seu pico máximo em torno dos 40 anos, diminuindo um centímetro por década até os 70 anos, quando, então, a redução é provavelmente maior. Esse declínio da estatura não é acompanhada por diminuição dos ossos longos dos membros inferiores e superiores. A diminuição da altura é devida às alterações osteoarticulares da coluna, caracterizadas por achatamento das vértebras, redução dos discos intervertebrais e cifose dorsal; é decorrente também do arqueamento

dos membros inferiores e o achatamento do arco plantar dos pés. A manutenção do tamanho dos ossos longos do membro inferior em pessoas idosas permite estimar a altura aproximada, quando estas eram jovens.

Em relação ao peso, o que se observa com o envelhecimento é uma redução discreta a partir dos 60 anos de idade. O aumento do acúmulo de gordura, que será discutido mais adiante, pode, no entanto, ser responsável por manutenção ou mesmo elevação ponderal.

Uma das medidas antropométricas mais utilizadas por nutricionistas e por outros profissionais interessados em pesquisa sobre nutrição é a relação peso (em kg)/altura² (em m), denominada índice de massa corpórea (IMC) ou índice de Quetelet. É preciso assinalar, entretanto, que a aplicação desse índice em idosos sofre restrição importante, devido à redução já referida da altura com o envelhecimento.

Em decorrência da diminuição da massa celular que ocorre em ambos os sexos com o envelhecimento, há redução do peso da grande maioria dos órgãos, que é proporcional ao peso do órgão no indivíduo adulto jovem. A Fig. 4.1 ilustra o exposto ao mostrar a queda do peso de alguns órgãos em pessoas com 80 anos de idade quando comparado com o peso dos mesmos em indivíduos com 20 anos. Pode-se observar que o peso do fígado diminui de 1.500 g aos 20 anos para 1.250 g aos 80 anos de idade; da mesma forma, o peso do cérebro reduz-se de 1.400 g para 1.200 g, o do rim de 280 g para 220 g e o do pâncreas de 70 g para 60 g.

COMPOSIÇÃO CORPÓREA

Todos os principais componentes do organismo alteram-se em ambos os sexos com o envelhecimento (Fig. 4.2). Há redução da quantidade de água, da massa celular e do conteúdo mineral ósseo, enquanto se eleva a quantidade de tecido gorduroso.

Com o passar dos anos o tecido adiposo aumenta de 18% a 36% nas pessoas do sexo masculino e de 33% a 48% nas do sexo feminino. O aumento da fração do peso corpóreo total, representado pelo tecido adiposo, tem como consequência natural a redução da massa corpórea magra e a elevação do volume de distribuição para drogas lipofílicas e diminuição para as hidrofílicas, com evidentes repercussões sobre seus efeitos tóxicos e terapêuticos.

O aumento do tecido gorduroso tem um padrão típico de localização, ou seja, apresenta-se com distribuição centrípeta, situando-se no tecido subcutâneo do tronco, nos epíplons, ao redor de vísceras, como coração e rins, dentro de órgãos, onde pode substituir porções do parênquima. Como o tecido adiposo é anidro e possui densidade menor que a da água, a densidade corporal passa de 1,08 em adultos jovens do sexo masculino para 1,03 aos 70 anos de idade. Em mulheres, devido ao fato da proporção de tecido gorduroso ser maior que a dos homens, a densidade é menor naquelas do que nestes, em todas as faixas etárias, sendo obviamente, mais evidente em pessoas idosas.

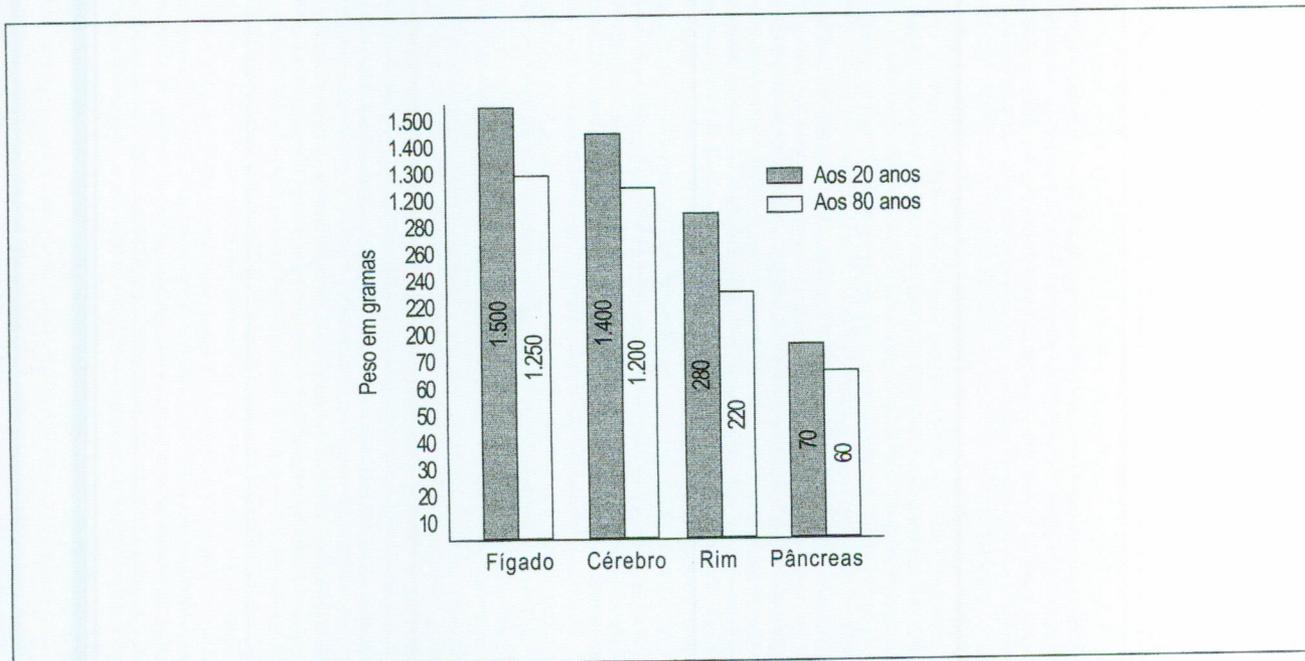


Fig. 4.1 – Peso em gramas dos órgãos aos 20 e 80 de idade.

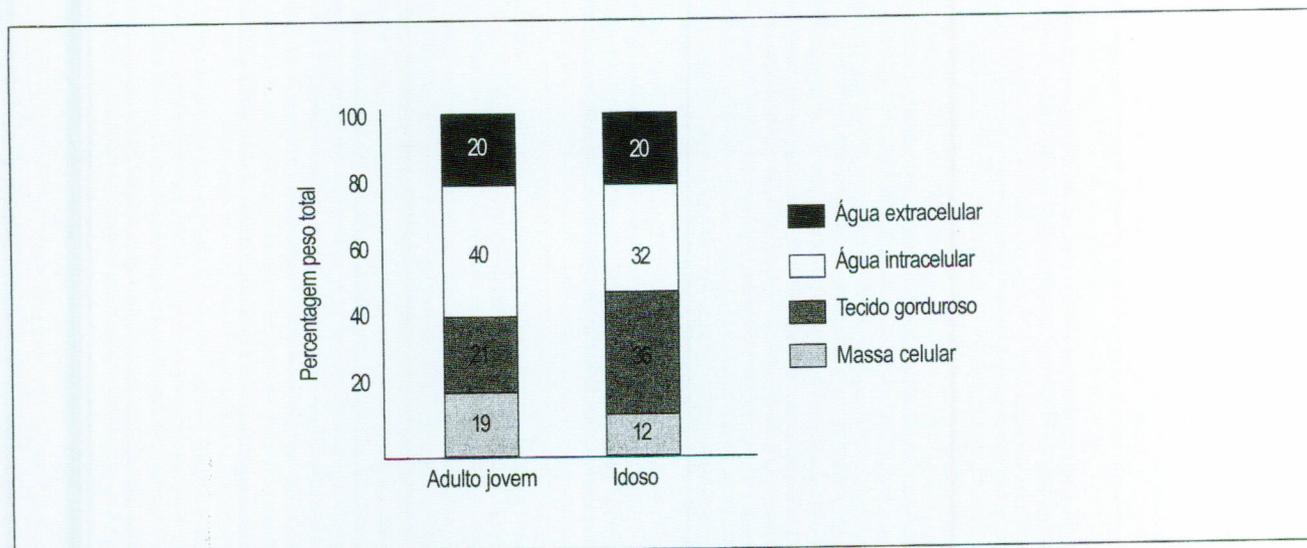


Fig. 4.2 – Composição corpórea em água extra e intracelular, gorduras e massa celular.

O conteúdo de água total, expresso como porcentagem do peso total, diminui com o avançar da idade. Assim, a água representa 70% do peso de uma criança, 60% da composição corpórea de um adulto e aproximadamente 52% da pessoa idosa. Esta redução de água observada com o envelhecimento deve-se quase exclusivamente ao compartimento intracelular, o que acarreta diminuição da relação intracelular: extracelular de 2:1 no adulto jovem para 1,5:1 no idoso. Essa redução da água intracelular muito provavelmente é decorrente de menor conteúdo de massa celular no idoso do que da diminuição da água de cada célula.

Essa retração do compartimento aquoso do organismo expõe o idoso a graves complicações perante per-

das apenas moderadas de líquidos, podendo acarretar quadro de desidratação importante. Por outro lado, para evitar sobrecarga cardiocirculatória, a reposição de líquido perdido deve ser lenta.

Paralelamente à diminuição da quantidade de água e do conteúdo mineral, que passa de 6% no adulto jovem a 5% na pessoa idosa, há redução da massa celular do organismo com o envelhecimento, o que, como já foi referido, explica a queda do peso da maioria dos órgãos (Fig. 4.1). Em decorrência da diminuição do conteúdo celular do organismo, há redução do potássio total, íon que é quase exclusivamente intracelular, diminuição do consumo de oxigênio, quando este é expresso por unidade de peso corporal ou por unidade de área da superfície corporal.

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS

Diversas estruturas do organismo apresentam modificações morfológicas no envelhecimento. Dentre essas destacam-se: aumento da circunferência do crânio; aumento da amplitude do nariz e dos pavilhões auditivos, dando a conformação facial típica do idoso; aumento do diâmetro ântero-posterior e redução do diâmetro transversal do tórax, constituindo o chamado tórax senil; aumento do diâmetro ântero-posterior do abdome e do diâmetro bi-ilíaco; redução da prega cutânea tricípita e manutenção da subescapular, conseqüência da distribuição centrípeta do tecido adiposo.

MODIFICAÇÕES FUNCIONAIS

Paralelamente às alterações orgânicas e da composição corpórea, vão ocorrendo, com o avançar da idade modificações funcionais, que já foram objeto de algumas considerações gerais. Assinale-se, também, que tais alterações são freqüentemente precedidas, em maior ou menor intensidade, por modificações anatomo-estruturais, que, por fugirem ao escopo deste capítulo, serão analisadas somente quando forem rigorosamente necessárias para melhor entendimento do texto. Além disso, como já foi referido, apesar das alterações funcionais ocorrerem em todos os setores do organismo, em graus variáveis de um indivíduo a outro e de um órgão a outro, a natureza do processo fisiológico do envelhecimento também difere quando se consideram os diversos sistemas orgânicos.

A melhor forma de expressar tais fenômenos foi proposta por Kenney, que os dividiu em dois grupos de categorias, segunda a sua natureza.

PRIMEIRA CLASSIFICAÇÃO DE KENNEY

Os exemplos que se seguem são apenas alguns entre muitos que poderiam ser citados. Tais exemplos têm, por si só, finalidade didática, desde que dispensam qualquer texto explicativo adicional.

- a. Funções totalmente perdidas
Exemplos: capacidade de reprodução no sexo feminino; capacidade de ouvir som que ultrapasse certa freqüência.
- b. Funções que se modificam paralelamente às alterações estruturais. Nesta condição, unidades funcionais com perda total de função convivem com outras cuja capacidade funcional não difere substancialmente da do jovem.
Exemplos: função renal reduz-se proporcionalmente à diminuição do número de néfrons funcionantes; músculo esquelético diminui sua força por redução do número de fibras, enquanto a massa muscular restante permanece com capacidade para consumir oxigênio e substratos metabólicos em um ritmo constante por unidade de tecido ativo.
- c. Redução da eficiência de cada unidade funcional sem modificação anatômica correspondente.

Exemplo: diminuição da velocidade de condução das fibras nervosas de pessoas idosas.

- d. Alterações decorrentes da interrupção de um sistema de controle.

Exemplo: elevação acentuada dos níveis de gonadotrofinas circulantes observada em mulheres no climatério, conseqüente à diminuição do mecanismo de *feedback*, induzida pela redução dos níveis dos hormônios sexuais femininos.

- e. Aumento de função observado em determinadas circunstâncias.

Exemplo: aumento da secreção de hormônio antidiurético como conseqüência de vários estímulos, inclusive por elevação da pressão osmótica, tornando o paciente idoso propenso ao desenvolvimento de hiponatremia.

SEGUNDA CLASSIFICAÇÃO DE KENNEY

O segundo grupo de categorias engloba todas as alterações das funções nos diversos órgãos, tanto as que se manifestam quando o sistema é solicitado a aumentar a atividade quanto aquelas que ocorrem em condições basais ou de repouso.

- a. Funções cuja alteração se manifesta em condição basal ou de repouso
Estas alterações não determinam repercussão de importância sobre a sobrevivência, ou seja, o impacto sobre o indivíduo em termos estritamente fisiológicos é pequeno, embora do ponto de vista psicológico tenham papel fundamental, pois podem reduzir de maneira significativa a qualidade de vida. Estas modificações funcionais com alguma freqüência começam precocemente no decorrer da vida, às vezes antes da idade cronológica do envelhecimento, precedendo não raramente qualquer outra manifestação sugestiva do processo de envelhecimento. São exemplos dessas alterações funcionais a presbiacusia, presbiopia e as modificações do olfato e do paladar.
- b. Funções cuja alteração se manifesta quando o órgão é solicitado a aumentar a atividade.
Estas modificações somente ocorrem quando o sistema é submetido ao estresse físico, não se manifestando em condições de repouso, embora o declínio funcional da maioria dos órgãos comece a ocorrer a partir dos 30 anos de idade, acentuando-se lenta e progressivamente com o avançar dos anos. Incluem nesse grupo a função cardíaca, pulmonar, renal, entre outras, e que serão analisadas com detalhes mais adiante.

O comportamento de algumas variáveis funcionais em idosos, cujos valores encontram-se expressos em porcentagem dos encontrados em indivíduos jovens, acha-se demonstrado na Fig. 4.3. Chama atenção, por exemplo, a grande diferença de declínio quando se considera a reserva cardíaca e o débito cardíaco em repouso.

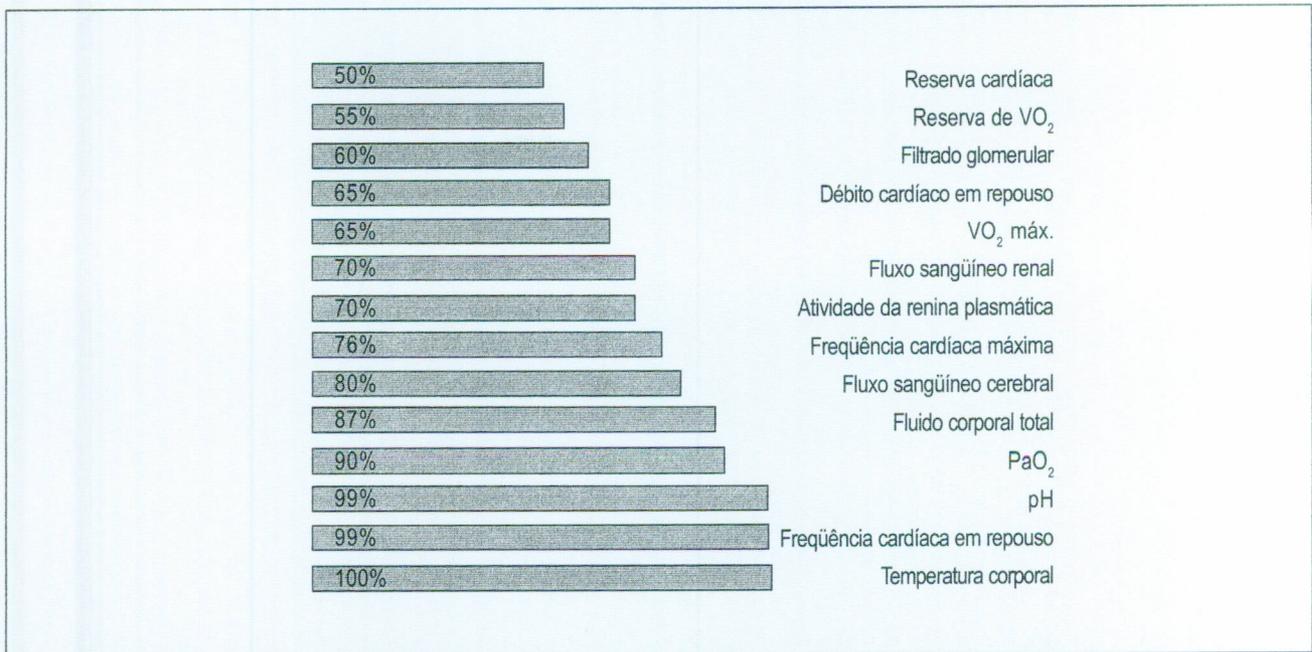


Fig. 4.3 – Algumas variáveis funcionais em idosos, cujos valores estão expressos em porcentagem das encontradas e pessoas jovens.

Alterações das Funções do Sistema Nervoso

O peso do cérebro diminui significativamente com o envelhecimento, ou seja, apresenta em média redução de 5% aos 70 anos e cerca de 20% aos 90 anos de idade (Fig. 4.1). Segundo Brody, a quantidade de neurônios, que é de aproximadamente 10 bilhões, sofre diminuição de 50 mil a 100 mil por dia, sendo esta perda maior no córtex do que no hipotálamo, ponte e medula. Esta perda neuronal, entretanto, não é uniforme. Assim, por exemplo, o giro temporal superior pode apresentar perda de 50% de seus neurônios, enquanto o inferior perde menos de 10%. Esta heterogeneidade de perda neuronal ocorre também em outras partes do sistema nervoso.

Embora a diminuição de neurônios possa exercer papel importante no declínio da memória e das funções cognitivas, é provável que esta não seja o único fator responsável, desde que os neurônios, as células neurogliais e o tecido conectivo, representado pelas células endoteliais, mesenquimais e fibroblastos, através de suas intercomunicações, possam agir como uma unidade funcional. Assim, modificações dependentes da idade em qualquer um desses componentes poderá induzir distúrbio dessa unidade e, portanto, alteração das funções cognitivas. É importante assinalar, por outro lado, que a importante perda neuronal e a atrofia cerebral, consideradas originalmente como modificações morfológicas inevitáveis do envelhecimento, têm sofrido algumas contestações. Assim, a atrofia cerebral estaria restrita a algumas doenças e a diminuição do número de neurônios que ocorre em idades mais avançada da vida é limitada regionalmente e associada à gliose, talvez de natureza compensadora. Mesmo que se admita que a redução do número de neurônios pode não ser, como era considerada, tão catastrófica, é evidente que o sistema nervoso central sofre alterações discre-

tas, progressivas com a idade, que se manifestam, por exemplo, por acúmulo intraneuronal e intraglial de pigmento lipofuscínico — possível indicador de distúrbio metabólico intracelular — e por redução do número de dendritos e/ou de suas ramificações — indicador de alteração sináptica.

Acrescente-se que o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais, que têm sido admitidos como excelentes marcadores do envelhecimento cerebral, mostram-se efetivamente alterados em pessoas idosas. A atividade metabólica neuronal, medida em termos de metabolismo de oxigênio ou glicose, acha-se alterada com o envelhecimento. Assinale-se que o fluxo sanguíneo cerebral, que mede as necessidades metabólicas do cérebro, revelou diminuição de aproximadamente 20% em idosos com 80 anos de idade, sem alterações das funções das cognitivas, quando comparados com os valores observados em pessoas mais jovens (Fig. 4.3).

Como se sabe, os neurônios do sistema nervoso central comunicam-se através de sinapses, onde são liberadas substâncias denominadas neurotransmissores, responsáveis pela passagem do estímulo de um neurônio a outro. As modificações já assinaladas, situadas ao nível das sinapses, necessariamente associadas com alterações da neurotransmissão, representam funcionalmente um dos distúrbios mais críticos relacionados ao envelhecimento e podem ser responsáveis por alterações neurológicas observadas em pessoas idosas. Tais alterações não se restringem ao terreno das hipóteses, mas foram evidenciadas em experimentos com animais e em estudos em seres humanos.

O sistema colinérgico tem sido muito estudado, particularmente o localizado no hipocampo devido à relação dessa região cerebral com o declínio das funções mentais durante a senescência e em entidades patoló-

gicas comuns na faixa etária geriátrica, como doença de Alzheimer, de Huntington e de Parkinson. Nestas condições parece haver um paralelismo entre disfunção motora e mental, e alteração do sistema colinérgico. Foi demonstrado declínio da síntese e da liberação da acetilcolina (ACh) em camundongos senescentes quando comparados com animais mais jovens da mesma raça. Em frangos estes mesmos autores demonstraram declínio dos níveis de ACh e colina.

Em seres humanos falecidos por doença não neurológica foi demonstrada redução da acetilcolinesterase (AChE) e da colina acetiltransferase (CAT) em várias áreas do cérebro, mais evidente no córtex e no núcleo caudado, o que motivou a impressão de que as células desta última área seriam mais vulneráveis ao envelhecimento e a algumas doenças do que as células do putâmen. Observou-se também diminuição de receptores muscarínicos no córtex cerebral e corpo estriado de camundongos com 30 meses de idade, quando comparados com os que tinham idades de seis e 12 meses.

O sistema catecolaminérgico também se altera com a idade, segundo observações bioquímicas, eletrofisiológicas e histológicas realizadas em cérebros humanos e de roedores, embora os resultados sejam ainda não totalmente conclusivos. De qualquer forma, admite-se que haja redução de enzimas responsáveis pela produção de catecolaminas e aumento da monoaminoxidase em diversas regiões do encéfalo. O número de locais de união dos agonistas e antagonistas da dopamina decresce progressivamente com o avançar da idade, ocorrendo perda de 40% tanto em mamíferos de vida curta como em seres humanos. Foi demonstrado também que os níveis de noradrenalina no encéfalo diminuem aproximadamente 40% aos 70 anos. Acrescenta-se que a redução de dopamina nos núcleos da base pode ser compensada pela administração de levodopa que, atravessando a barreira hematoencefálica, converte-se em dopamina e noradrenalina.

Com relação ao sistema serotoninérgico, as opiniões sobre a influência da idade são contraditórias. Assim, apesar de alguns estudos evidenciarem que os níveis de serotonina e da atividade da enzima triptofano hidroxilase sofrem queda com o envelhecimento, Timiras e col. admitem, após a obtenção de resultados de experimentos realizados em ratos, que não há modificações significativas com a senescência. O nível de serotonina, que é observado durante a maturidade sexual, permanece essencialmente o mesmo durante o envelhecimento. Como os níveis catecolaminérgicos decrescem em várias áreas do encéfalo, a relação entre serotonina e noradrenalina ou dopamina cresce progressivamente. É o que ocorre, por exemplo, com a relação serotonina/adrenalina no hipotálamo e com a dopamina no corpo estriado. Assinale-se que os sinais catecolaminérgicos e serotoninérgicos são importantes controladores ou moduladores das funções endócrinas através do estímulo ou inibição de substâncias neurosecretoras, que, por sua vez, têm papel relevante na síntese e liberação de hormônios hipofisários.

Acrescente-se que às alterações da concentração, do estado de equilíbrio e do metabolismo dos neurotransmissores, somam-se outras modificações dependentes da idade e que podem envolver seus receptores.

Outras estruturas, além do sistema nervoso central, sofrem modificações funcionais com a senescência. Assim, por exemplo, observa-se diminuição da sensibilidade dos barorreceptores e dos quimiorreceptores, fundamentais na regulação da pressão arterial; diminuição dos receptores cutâneos ou êxtero-receptores, estruturas essenciais na percepção da temperatura ambiente. Há, além disso, redução da velocidade de condução das vias nervosas aferente e eferente, decorrente, pelo menos em parte, de alteração dos neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos. Some-se a estas modificações, as que ocorrem nas estruturas efetoras, com a musculatura lisa, esquelética e glândulas. Percebe-se, pois, que pode haver alterações em todo ciclo, desde a percepção do estímulo pelos receptores, sua condução pela via nervosa aferente aos centros reguladores situados no sistema nervoso central e destes às estruturas efetoras, por meio da via nervosa eferente.

Alterações das Funções do Sistema Endócrino

Hipófise

A glândula pituitária do idoso sofre algumas modificações. Assim, enquanto o peso não se altera significativamente com a idade, o volume diminui apenas discretamente, não mais que 20%. Pode ocorrer aumento do tecido fibroso, das células cromóforas e eosinófilas, e grande incidência de microadenomas, não comprovadamente ligados a aumento da síntese e/ou secreção de hormônios.

Nesta seção serão discutidas apenas as alterações do hormônio de crescimento (GH), da prolactina (PRL) e dos hormônios da hipófise posterior. Os demais serão abordados mais adiante, juntamente com os hormônios dos órgãos endócrinos alvo.

O GH é o principal hormônio anabolizante, exercendo efeito importante na síntese protéica e na lipólise. Ele estimula o crescimento tecidual, sendo sua ação mediada pelo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I).

A síntese e a secreção do GH pela hipófise resultam da ação de dois peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador (estimulante) e a somatostatina (inibidora). A partir da terceira década da vida, a produção de GH diminui aproximadamente 14% por década, resultando em menores níveis séricos do mesmo e do IGF-I, cuja produção hepática é por ele regulada.

No envelhecimento demonstrou-se que os níveis basais de IGF-I estão diminuídos, sendo sua redução progressiva com o aumento da idade. Em cultura de fibroblastos evidenciou-se que a ação do IGF-I na síntese de ADN e replicação de células está diminuída, quando estas provêm de pessoas idosas ou de portadores de progéria. Este é o motivo pelo qual alguns autores consideram que o GH teria importância no processo de envelhecimento.

Os níveis de PRL sérica observados durante o processo de envelhecimento têm sido motivo de controvérsias. Assim, alguns estudos admitem que eles aumentam, permaneçam inalterados (particularmente em homens) ou, o que é mais provável, diminuam, principalmente em mulheres durante a menopausa, o que pode ser decorrente da queda dos níveis de estrógenos circulantes. Mais contraditória ainda é a resposta do PRL após administração de hormônio liberador de TSH (TRH), desde que tem sido verificado aumento, diminuição e mesmo inexistência de alteração de seus níveis plasmáticos após este estímulo. Outro aspecto que tem sido observado em idosos é a redução da secreção da PRL após estimulação com dopamina hipotalâmica. O que parece estar definitivamente provado é a queda da pulsatilidade noturna de sua secreção.

Em relação ao hormônio antidiurético, que é secretado pelo hipotálamo e armazenado na hipófise posterior, e que é de grande importância na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, pode-se afirmar que a sua secreção é reduzida em ratos senescentes. No homem idoso, ao contrário, admite-se que haja aumento da secreção ou, pelo menos, potencialização de sua ação, evidenciada: por meio de estímulo induzido por elevação da osmolaridade plasmática, decorrente, por exemplo, da administração de solução salina hipertônica; por menor inibição da secreção, verificada após infusão de álcool; ou por metabolização diminuída. É possível que esta maior sensibilidade poderia compensar a reduzida capacidade do rim do idoso para conservar sal e água. De qualquer forma, a secreção aumentada deste hormônio poderia ser um dos fatores responsáveis pela hiponatremia, não raramente observada em idosos.

Eixo hipófise-córtex-supra-renal

O efeito do envelhecimento na resposta do córtex adrenal ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é controverso. Sob condições de equilíbrio, a hipófise e os níveis plasmáticos de ACTH permanecem essencialmente os mesmos em idades mais avançadas. A resposta do ACTH ao estresse, tipicamente caracterizado por aumento da secreção deste hormônio pela hipófise e correspondente estímulo de glicocorticóides pelo córtex adrenal, também permanece inalterada em relação a este hormônio, embora possa estar diminuída com relação aos andrógenos. Não só, porém o ACTH, como também o cortisol, revelam alterações com o envelhecimento. Outro aspecto que merece ser considerado é o retardo no *feedback* negativo, observando-se níveis mais elevados de ACTH e cortisol em idosos, quando se os compara com os adultos jovens, seguindo-se à supressão pela dexametasona.

Em contraposição aos glicocorticóides, a secreção e os níveis dos hormônios androgênicos adrenais, que são também regulados pelo ACTH, declinam com idade. A deidroepiandrosterona (DHEA) e seu ester sulfato (DHEA-S) atingem seu ápice aos 20 anos de idade em ambos os sexos e, então, sofrem uma redução, chegando aos 60 anos a um terço ou menos do valor máximo.

A aldosterona, o mais importante mineralocorticoide, mostra ritmo de secreção e níveis plasmáticos reduzidos em idosos, devido à diminuição da secreção de renina, decorrente, provavelmente, de alteração do receptor adenilciclase justaglomerular.

Pâncreas endócrino

A função endócrina pancreática, que é mediada pela insulina, glucagon e somatostatina, é prioritariamente dirigida ao metabolismo da glicose. Mais de 50% de pessoas com idade maior que 60 anos apresentam alteração do teste de tolerância à glicose, ou seja, os níveis de glicemia apresentam maior retardo para atingir níveis normais após administração oral ou parenteral de glicose, quando se compara com o comportamento de adultos jovens. Esta diminuição progressiva da tolerância à glicose que ocorre com o envelhecimento se deve a vários fatores: aumento da resistência à insulina devido à obesidade ou, pelo menos, ao aumento do tecido gorduroso e diminuição da massa muscular esquelética, observados na pessoa idosa; diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina e ao glucagon; aumento da liberação de ácidos graxos e dos níveis plasmáticos de proinsulina.

Alguns estudos mostraram que, enquanto a glicemia de jejum eleva-se discretamente, ou seja, apenas 1% por década após os 20 anos de idade, os níveis de glicose plasmática determinada uma hora após refeição ou ingestão de carboidratos elevam-se cerca de 9 a 10 mg/dL/década. Tais alterações resultam em menor aumento da hemoglobina glicosilada durante o processo de envelhecimento. É importante assinalar que, embora haja redução da liberação da insulina pelo pâncreas do idoso em condições de hiperglicemia, os níveis plasmáticos deste hormônio encontram-se elevados, possivelmente decorrente da diminuição de seu *clearance*.

Deve ser assinalado que, enquanto a maioria dos autores admite aumento da incidência de *diabetes mellitus* relacionado à idade, mais recentemente o foco da atenção tem se dirigido para a possibilidade desta doença ser responsável pela aceleração do envelhecimento.

Eixo hipófise-tiróide

Com o envelhecimento a glândula tiróide sofre diminuição de seu volume e torna-se mais fibrótica e nodular. Há redução no ritmo de produção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) de 25% e 33%, respectivamente, sem, contudo, ocorrer alteração significativa dos níveis de hormônios circulantes. Tais modificações são decorrentes do decréscimo do aproveitamento de T4 nos tecidos periféricos e da redução do ritmo de disponibilidade desse hormônio. No indivíduo idoso há também declínio da conversão periférica de T4 em T3, tanto do T3 total como de sua forma livre. A redução da concentração destes hormônios é discreta, mantendo-se ainda dentro dos limites normais. O T3 reverso, pelo contrário, eleva-se com a idade, mantendo-se também dentro dos limites dos valores considerados normais.

Uma elevação acentuada de T3 reverso, encontrada em algumas doenças, difere, obviamente, do aumento apenas discreto observado durante o processo de envelhecimento. Ressalte-se que o *clearance* de T4 em pessoas idosas é de aproximadamente 50% do encontrado em indivíduos jovens.

Não há modificação significativa do nível basal do hormônio estimulante da tireóide (TSH), desde que os valores encontrados no idoso são os mesmos dos do adulto jovem. A secreção de TSH ao estímulo induzido pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH) é baixa, indicando decréscimo da resposta hipofisária. Esta conclusão, no entanto, não é aceita por todos, visto que alguns autores não conseguiram demonstrar qualquer alteração. De qualquer forma, a ausência ou diminuição de resposta da hipófise ao estímulo pelo TRH tem sido interpretada como conseqüente à diminuição da função tireotrofopituitária, não discriminando se esta alteração refere-se à síntese, à liberação ou a ambas. Tem sido sugerido também redução da sensibilidade das células tireotróficas aos hormônios tiroideanos circulantes.

Paratireóides

Com o envelhecimento ocorre discreto aumento do volume das paratireóides, devido ao acúmulo de tecido gorduroso intersticial. Com relação à função das paratireóides, os estudos são controversos, admitindo alguns que não há alteração dos níveis do hormônio das paratireóides, enquanto outros defendem que, com o avançar da idade, haja elevação com a finalidade de manter a concentração sérica de cálcio. Apesar disso, os níveis séricos de cálcio total e ionizado podem se encontrar ligeiramente reduzidos na pessoa idosa em relação aos adultos jovens. Assinale-se também que há diminuição da inibição das glândulas paratireóides para liberação do paratormônio por ação de $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, o qual, por sua vez, pode encontrar-se diminuído em pessoas idosas.

Glândula pineal

A glândula pineal produz um hormônio, a melatonina (a partir da triptamina), que apresenta níveis mais elevados durante o sono, influenciando o sono, e que diminui com o envelhecimento. Ela parece ter papel protetor das estruturas do sistema nervoso central, pois, experimentalmente, a lesão cerebral causa mais danos em animais com deficiência deste hormônio.

Estudos *in vitro* evidenciaram que a melatonina protege contra lesões causadas por radicais livres, agindo como removedor fisiológico de radicais hidroxila e peróxido. Assim, a sua redução no idoso poderia diminuir a proteção antioxidante, pois também age estimulando a ação da glutatíon peroxidase. Outras ações exercidas pela melatonina seriam a estimulação do sistema imunológico e a manutenção da homeostase do cálcio intracelular.

Hormônios masculino e feminino

O homem apresenta declínio progressivo da capacidade reprodutora, embora não a perca totalmente como acontece com as mulheres. A testosterona total, a forma livre e a biodisponível diminuem. Devido ao aumento da ligação deste hormônio à globulina, que se acentua com a idade, a proporção da forma livre da testosterona declina. Um estudo em homens japoneses demonstrou que a testosterona total no soro permanece praticamente constante até 80 anos, decrescendo após esta idade. A testosterona livre, porém, reduz-se linearmente com o envelhecimento, provavelmente como conseqüência da insuficiência funcional parcial dos testículos. Em homens com idade maior que 50 anos vários estudos têm demonstrado elevação dos níveis séricos e urinários dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH). O aumento de LH pode resultar de deficiência discreta na função das células de Leydig e de diminuição da sensibilidade do *feedback* na regulação androgênica. Acrescente-se que as respostas do LH e FSH à estimulação com o hormônio de liberação do LH (LHRH) podem estar aumentadas, sugerindo que com o envelhecimento ocorra leve disfunção hipotálamo-hipofisária, permanecendo a reserva hipofisária adequada.

Na mulher, o ovário mostra alterações anatômicas importantes, tornando-se involuído, fibrótico e com diminuição do peso de 20 g para aproximadamente 2,5 g. Os níveis de FSH elevam-se acentuadamente, atingindo 18 vezes os valores da fase folicular, permanecendo com estes níveis até no máximo cinco anos pós-menopausa, declinando gradativamente a seguir. O LH, embora se eleve, não o faz de maneira tão nítida. Estes aumentos se devem à ativação da retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipofisário em resposta à queda na produção de estrógeno. Devido às modificações anatômicas referidas, a resposta do ovário ao FSH e LH declina. A redução do estradiol é de aproximadamente 90% e de estrona 70% em mulheres idosas.

Alterações das Funções dos Sistemas Muscular e Osteoarticular

Músculos

A fisiologia muscular durante o processo de envelhecimento vem sendo ultimamente muito estudada, tendo sido observado que a massa muscular diminui cerca de 30% a 40% em pessoas com 80 anos de idade, quando comparada com as de 30 anos. A perda muscular é progressiva, porém não apresenta um comportamento linear em função do tempo. Lexell, Henriksson-Larsson e Sjostrom, citados por Timo-laria, verificaram em necropsias que o número de fibras do músculo vasto lateral era 478.000 em pessoas com idades entre 19 e 37 anos de idade, enquanto em indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos era de 364.000. Foi observada, portanto, redução de 23,8%.

Além da diminuição do número de fibras musculares, pode-se observar também redução do tamanho des-

tas, acompanhadas de modificações da inervação, podendo-se verificar fibras totalmente desnervadas e atrofiadas. Segundo Stahlberg e Fawcett, o tamanho das unidades motoras, representadas pelo número de fibras musculares innervadas por um mesmo motoneurônio, aumenta no idoso, o que faz pensar que o número de motoneurônios encontra-se diminuído e os remanescentes passariam a innervar fibras anteriormente innervadas pelos motoneurônios que desapareceram.

Em conseqüência da redução da massa há diminuição da força muscular, porém esta é proporcionalmente menor que aquela. Assinale-se que tanto uma como a outra varia de um grupo muscular a outro, e também de uma pessoa a outra. De fato, a diminuição da força muscular é de cerca de 40% nos membros inferiores e de 30% nos superiores, quando se comparou pessoas com 80 anos com os que possuíam 30 anos. O declínio da força muscular, que começa ocorrer entre 30 e 40 anos de idade, evolui muito lentamente até os 60 anos, quando então acentua-se muito rapidamente em decorrência da perda mais intensa de fibras (células) musculares, particularmente em idosos do sexo masculino.

Apesar de tais modificações estruturais e funcionais, o metabolismo energético celular pouco se altera. Pode-se verificar nos músculos esqueléticos que a atividade das enzimas glicolíticas é maior que a das oxidativas. Outras enzimas como, por exemplo, desidrogenase L-lactato, desidrogenase glicerol-3-fosfato e desidrogenase triosefosfato também mostram-se reduzidas em idosos.

A deficiência de hormônios androgênico e do crescimento, que pode ser observada em idosos, pode contribuir para a alteração da função muscular, sendo o diafragma o músculo mais resistente a tais alterações.

Tendões, ligamentos e cartilagens articulares

Com o envelhecimento há redução do conteúdo de água de tendões e ligamentos e, como decorrência, aumento da rigidez dessas estruturas. O *turnover* do colágeno corporal e, em conseqüência, o ritmo de reconstrução dos tendões e ligamentos também diminui com a idade.

Alterações significativas ocorrem nas cartilagens articulares, que vão sofrendo processo degenerativo, acarretando redução da resistência elástica e, em última análise, perda gradativa de suas propriedades elásticas e da capacidade para resistir à deformação. Acrescenta-se que a cartilagem hialina é nutrida basicamente por embebição através do líquido sinovial e apenas uma pequena porção mais interna, junto ao osso, recebe nutrição através de vasos ósseos. Concorrem também para alterar as estruturas cartilaginosas a redução do conteúdo aquoso, dos proteoglicanos monômeros e da ligação protéica, que se apresenta fragmentada, e que tem a função de unir esses monômeros aos proteoglicanos polímeros. O condroitino-sulfato parece sofrer o mesmo processo. Há aumento dos conteúdos de queratino-sulfato e de ácido hialurônico na cartilagem e diminuição deste último no líquido sinovial.

Ossos

O pico de massa óssea é alcançada entre 30 e 40 anos de idade, sendo 20% a 30% maior nos homens do que nas mulheres. Alguns anos após começa ocorrer perda progressiva de massa óssea, que é aproximadamente de 0,3% ao ano em homens e de 1% ao ano em mulheres, tanto a massa cortical como a trabecular. Em idades mais avançadas, maior que 90 anos, a perda óssea endosteal é menor que o ganho periosteal, determinando aumento progressivo da espessura do osso cortical.

A perda de massa óssea ao nível cortical durante o processo de envelhecimento acarreta aumento progressivo da porosidade do periosteó ao endosteó. Assim, a modificação da porção cortical mais periférica é de 1% a 2%, enquanto que nas porções mais centrais o aumento da porosidade é de 5% a 10%, determinando forma semelhante à do osso trabecular.

Para o lado do osso trabecular, a perda após a menopausa ocorre principalmente por redução do número de trabéculas e de sua espessura, ocasionando alteração da arquitetura óssea. Os espaços aumentam progressivamente pela coalescência de espaços próximos. Essas modificações determinam redução da resistência óssea, aumentando o risco de fratura.

A perda da massa óssea com a idade é também devida a outros fatores, como diminuição do número de osteoblastos, sendo este fato decorrente da redução do número de células precursoras, menor resposta celular aos estímulos ou diminuição da atividade, que pode ocorrer com o envelhecimento.

Alterações das Funções do Coração e dos Vasos

O processo de envelhecimento determina diversas alterações no sistema cardiocirculatório.

No pericárdio e endocárdio há aumento do colágeno. No miocárdio há degeneração de fibras musculares com atrofia, hipertrofia das remanescentes, aumento dos sistemas colágeno e elástico, depósito de gordura e de substância amilóide, acúmulo de pigmento lipofuscínico. Nas valvas, espessamento e calcificação ocorrem principalmente na mitral e aórtica. O sistema de produção e condução do estímulo apresenta redução do número de células específicas, fibrose, infiltração gordurosa e de substância amilóide.

Essas alterações anatômicas acompanham-se de modificações bioquímicas. Assim, observam-se limitação do ATP disponível, diminuição da atividade da ATPase, da capacidade de oxidação e de mobilização do cálcio.

Nas grandes artérias há aumento do componente colágeno e perda do componente elástico, ocasionando maior rigidez da parede. Nas arteríolas observam-se aumento da espessura da parede e redução da sua luz.

No sistema nervoso autônomo há diminuição do teor adrenérgico e menor resposta cardiovascular aos estímulos simpáticos e parassimpáticos.

A deterioração da função cardíaca com o envelhecimento é variável de um indivíduo a outro. Pode-se pre-

sumir que as diferenças funcionais observadas entre os pacientes refletiriam diferentes intensidades de envelhecimento, porém deve-se levar em conta a possibilidade de associação de afecções ocultas como as coronariopatias.

As funções ventriculares sistólica e diastólica alteram-se com o envelhecimento. Verifica-se aumento de 2 mseg por década na fase de ejeção, provavelmente em consequência da mobilização mais lenta do Ca^{++} para as proteínas contráteis e também pela redução do teor adrenérgico do miocárdio. A fase de relaxamento cardíaco também aumenta pela mobilização mais lenta do Ca^{++} das proteínas contráteis para o retículo sarcotubular. Devido à hipertrofia muscular e às alterações dos sistemas colágeno e elástico, observa-se redução da complacência da parede ventricular.

O prolongamento da fase de relaxamento e a redução da complacência alteram a função diastólica do ventrículo esquerdo, tornando os idosos mais suscetíveis à insuficiência cardíaca diastólica.

Devido às alterações morfológicas e bioquímicas, os diversos índices de avaliação da função cardíaca apresentam-se modificados com o envelhecimento. Utilizando-se vários métodos para calcular a fração de ejeção, como ecocardiograma, mapeamento radioisotópico e cateterismo em indivíduos rigorosamente selecionados, não se tem evidenciado diferença significativa entre as várias faixas etárias em condições de repouso. Quando o coração é submetido à sobrecarga, no entanto, todos os estudos têm demonstrado que, no envelhecimento, ocorre redução do volume sistólico, do débito cardíaco e da fração de ejeção.

O consumo máximo de oxigênio ao exercício (VO_{2max}) declina com o progredir da idade, na pro-

porção de 1% ao ano entre os 25 e 75 anos de idade (Fig. 4.3). O enchimento ventricular, evidenciado pelo ecocardiograma, está significativamente reduzido no idoso, mesmo em repouso. Essa deficiência refere-se principalmente ao enchimento ventricular passivo, tornando mais importante o enchimento ativo que depende da sístole atrial.

Em consequência do comprometimento do sistema de produção e condução do estímulo cardíaco e do controle simpático e parassimpático, diversas alterações têm sido evidenciadas no idoso. A frequência cardíaca basal tende a reduzir-se, sendo observadas frequências próximas do limite inferior da normalidade (50 a 60 batimentos por minuto). A frequência cardíaca máxima tende a diminuir, observando-se que após os 65 anos de idade atinge em média 130 batimentos por minuto.

As alterações do ritmo cardíaco são frequentemente observadas em idosos, predominando as extra-sístoles supraventriculares e ventriculares, encontradas em 80% a 90% dos casos. Eventualmente, em idosos com coração aparentemente normal, verifica-se o aparecimento de fibrilação atrial, que às vezes é assintomática e evidenciada em exames de rotina.

Clinicamente verifica-se que, em condições basais, a função cardíaca é suficiente para as necessidades orgânicas. No entanto, em condições de sobrecarga, como esforços excessivos, emoções, febre, anemia, infecções, hipertireoidismo, a reduzida capacidade de reserva pode ser responsável por descompensação.

As Figs. 4.3 e 4.4 mostram que a diminuição do débito cardíaco nos idosos, quando comparada com a dos jovens, é mais acentuada na condição de esforço do que na de repouso.

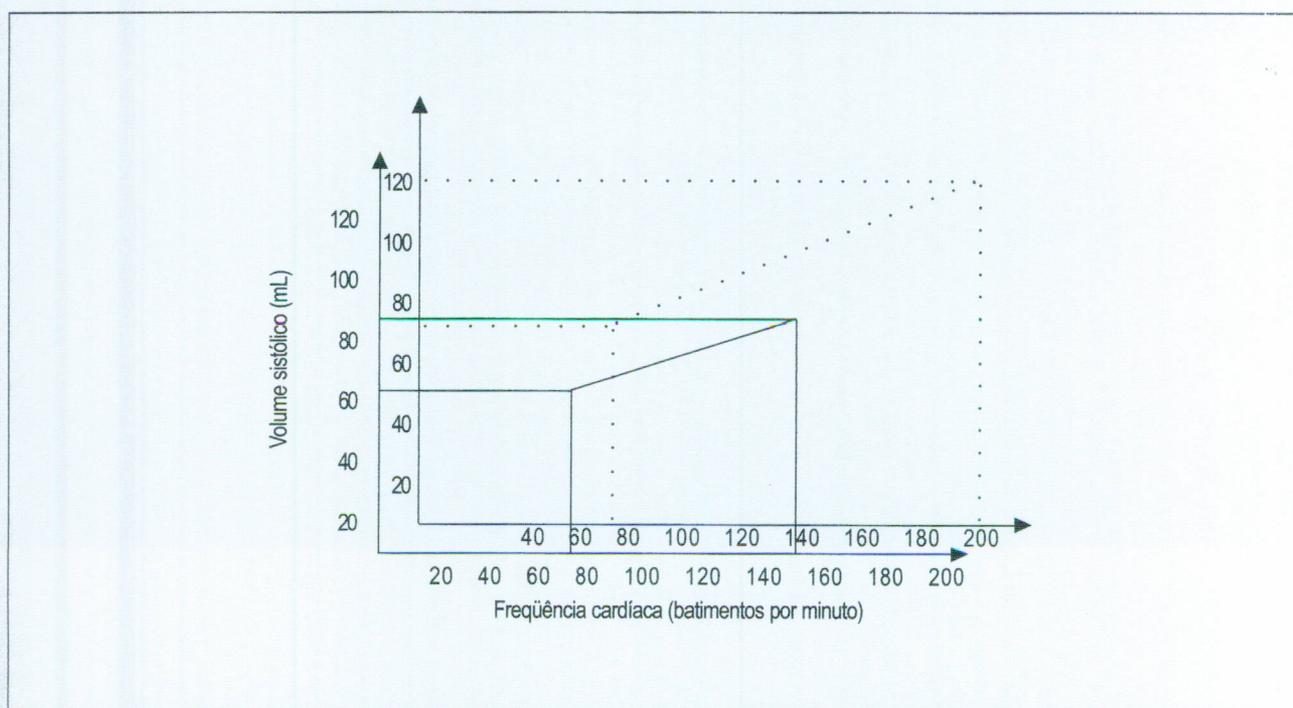


Fig. 4.4 - Débito cardíaco (frequência cardíaca x volume sistólico) em repouso e reserva cardíaca de jovens (linhas tracejadas) e de idosos (linhas cheias).

Alterações das Funções Pulmonares

Todas as estruturas relacionadas à respiração alteram-se no envelhecimento. Devido às modificações dos mecanismos reguladores da respiração, sejam eles quimiorreceptores, centros de controle do sistema nervoso central e músculos efetores, verifica-se diminuição da resposta ventilatória às variações das pressões parciais de oxigênio (pO_2) e de gás carbônico (pCO_2) no sangue. Assim, o idoso é mais propenso a apresentar alterações respiratórias sob ação de drogas depressoras do sistema nervoso central.

As modificações da morfologia torácica que determinam a configuração do tórax senil, a redução da elasticidade e a atrofia dos músculos esqueléticos acessórios da respiração, reduzem a capacidade de expansão da caixa torácica.

Nos pulmões há alterações dos sistemas colágeno e elástico que ocasionam diminuição da elasticidade ou complacência. As paredes das vias aéreas intrapulmonares tornam-se menos resistentes, facilitando o colapso expiratório. Há dilatação dos bronquíolos respiratórios, dos dutos e sacos alveolares, redução da superfície alveolar, levando ao aspecto anatômico, impropriamente chamado de enfisema senil.

Normalmente, na inspiração a pressão pleural é negativa, principalmente nos ápices pulmonares, distendendo alvéolos e vias aéreas de menor calibre. No idoso, diminuem a força de expansão torácica e a pressão negativa intrapleural, com menor distensão alveolar e de vias aéreas intrapulmonares.

Funcionalmente, o sistema respiratório do idoso encontra-se comprometido. Um teste simples para avaliação consiste na tentativa de apagar uma vela à distância de 15 cm, soprando a chama com a boca totalmente aberta.

Nas provas funcionais respiratórias observa-se que o idoso apresenta modificações em relação ao jovem. Por esse motivo, as fórmulas empregadas nos cálculos levam em conta a idade do indivíduo para determinar os valores normais.

Quanto aos volumes pulmonares verifica-se no idoso redução dos volumes de reserva inspiratório (VRI) e expiratório (VRE), aumento do volume residual (VR) e manutenção do volume corrente (VC). A capacidade vital ($VC + VRI + VRE$) diminui 20 mL/ano, após os 40 anos de idade, porém a capacidade pulmonar total ($capacidade\ vital + VR$) mantém-se inalterada, pois o volume residual aumenta 20 mL/ano.

Devido ao colapso precoce das vias aéreas de pequeno calibre, durante a expiração observa-se redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo, do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital e também redução da ventilação voluntária máxima.

As alterações alveolares e do tecido conectivo intersticial determinam diminuição da difusão alvéolo-capilar após os 40 anos de idade. Em consequência da redução da superfície alveolar, da ventilação alveolar,

da perfusão capilar, da difusão alvéolo-capilar verifica-se redução da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial de 4 mmHg por década, após os 30 anos de idade, chegando de 75 a 80 mmHg aos 70 anos de idade. Como o gás carbônico é 20 vezes mais difusível que o oxigênio, a pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial não se altera pelo processo de envelhecimento.

Em consequência, observa-se que nos idosos há insuficiência respiratória restritiva, obstrutiva e difusional. Esta deficiência, no entanto, torna-se evidente apenas em condições de esforço ou quando o idoso apresenta um processo patológico pulmonar, que vai somar-se às alterações determinadas pelo envelhecimento.

Os mecanismos de defesa pulmonar, fundamentais para proteção contra infecções, encontram-se comprometidos no envelhecimento. Há alteração do reflexo da tosse, redução da produção de muco e da movimentação ciliar, diminuição de Ig A nas secreções nasal, brônquica e alveolar, além de menor atividade de neutrófilos e macrófagos.

Alterações das Funções Renais

Os rins apresentam diversas alterações morfológicas durante o processo de envelhecimento. Observa-se redução do tamanho e peso dos rins, diminuição do número de néfrons, espessamento da membrana basal, esclerose e hialinização glomerulares, aumento do tecido conjuntivo intersticial e alterações tubulares.

Os vasos sanguíneos parecem ser as principais estruturas renais a apresentar alterações. Estudos histológicos têm demonstrado comprometimento aterosclerótico das artérias interlobares, arqueadas e interlobulares. Takazura e col. demonstraram dois tipos de alterações nas arteríolas glomerulares. Nos glomérulos corticais a esclerose leva à obstrução das arteríolas aferente e eferente com isquemia glomerular e tubular. Nos glomérulos justamedulares, como a arteríola eferente é mais calibrosa que a aferente, forma-se um *shunt* entre ambas, com manutenção do fluxo pós-glomerular.

Do ponto de vista funcional verifica-se que o fluxo plasmático renal diminui aproximadamente 50%, e a filtração glomerular cerca de 35% entre os 30 e os 80 anos. Como relativamente a filtração glomerular diminui menos que o fluxo plasmático renal, a fração de filtração aumenta. Para a determinação da filtração glomerular, o melhor método é a depuração da creatinina, porém, devido às dificuldades para sua realização no idoso, que tornam necessária a sondagem vesical, emprega-se a fórmula proposta por Cockcroft-Gault:

$$\text{depuração da creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinemia}}$$

A principal limitação desta fórmula é a obesidade, que tende a superestimar o valor da depuração e, por esse motivo, em mulheres o valor obtido é reduzido em 15%, devido à maior proporção de gordura corporal que apresentam.

A alteração funcional do túbulo proximal é evidenciada pela redução da capacidade máxima de excreção do ácido para-amino-hipúrico (TmPAH) e capacidade máxima de reabsorção da glicose (TmG). Paradoxalmente eleva-se o limiar de excreção da glicose.

O comprometimento tubular distal evidencia-se através da diminuição da capacidade máxima de concentração e de diluição urinárias, assim como pela redução da capacidade de reter ou excretar sódio. Por esses motivos, em situações de sobrecarga ou de restrição de água e sódio, o organismo do idoso demora mais para adaptar-se que o do jovem, determinando muitas vezes quadros clínicos de retenção ou de espoliação hidrossalina.

O equilíbrio acidobásico também pode ser afetado no envelhecimento, pois se verifica redução da capacidade de excreção da amônia e dificuldade de adaptação à sobrecarga ácida pelo cloreto de amônio.

O comprometimento da função endócrina renal evidencia-se pela diminuição da produção de renina pelo aparelho justaglomerular, pela redução da enzima 1-alfa-hidroxilase, responsável pela segunda hidroxilação da vitamina D, que determina a formação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, fundamental para absorção intestinal do cálcio.

Em consequência das alterações observadas na função renal durante o envelhecimento, verifica-se nos idosos maiores dificuldades de adaptação aos distúrbios hidroeletrólíticos, pois os mecanismos de correção são menos eficazes e se desenvolvem mais lentamente. Por esse motivo, situações de hipo e hipervolemia, de hipo e hipernatremia e de hipo e hipercalemia, entre outras, são mais frequentes e de correção mais difícil em indivíduos idosos em relação aos jovens.

Em condições basais, a função renal é suficiente para atender às necessidades orgânicas, porém em condições de sobrecarga como, por exemplo, administração aguda e sódio e água, não se observa pronta e rápida excreção renal compensadora como no jovem, levando às vezes à hipervolemia e descompensação cardíaca.

As alterações renais do envelhecimento implicam a necessidade de ajustar a dose a ser administrada de medicamentos que são eliminados pelos rins. Por outro lado, essas alterações constituem-se em fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda após emprego de substâncias nefrotóxicas como contrastes radiológicos e aminoglicosídeos.

Alterações das Funções Digestivas

O processo de envelhecimento determina alterações orgânicas e funcionais em todas as estruturas que compõem o aparelho digestivo.

Na cavidade oral, além das alterações dentárias, verifica-se redução da secreção de saliva, acompanhada de modificação de sua composição. Há redução da mucina salivar responsável pela proteção e lubrificação da mucosa bucal, assim como da ptialina, responsável pela digestão inicial dos polissacarídeos.

Os distúrbios da deglutição associam-se a mau prognóstico devido ao risco de regurgitação e pneumonia

aspirativa. A disfagia orofaríngea ocorre por comprometimento da função salivar, da motricidade da língua, palato e faringe, além da perda do tônus do músculo cricofaríngeo, responsável pelo esfíncter superior do esôfago. A disfagia esofágica tem como principal causa o presbi-esôfago, que se caracteriza por menor amplitude das contrações peristálticas síncronas que conduzem o alimento e pela presença de contrações assíncronas que dificultam a progressão.

No estômago, a atrofia da mucosa determina hipo ou acloridria basal e o déficit da estimulação, que ocorrem em um terço dos idosos, tornam o esvaziamento gástrico mais lento.

No intestino delgado observa-se alargamento e achatamento das vilosidades com redução da superfície de absorção, porém, estudos baseados em biópsias jejunais, não têm evidenciado alterações celulares em idosos normais. Há redução do fluxo sanguíneo mesentérico e provavelmente motilidade diminuída por alteração dos plexos mioentéricos. Diversos estudos têm sido realizados procurando avaliar a absorção do intestino delgado no envelhecimento. O teste da d-xilose, empregado para avaliar a absorção dos hidratos de carbono não se altera significativamente quando realizada dosagem plasmática e correção para a superfície corporal. A absorção de gordura encontra-se comprometida devido à redução da secreção de lipase pancreática, o que pode prejudicar a absorção de vitaminas lipossolúveis. Os estudos sobre absorção de aminoácidos e proteínas são escassos, porém após ingestão de dieta hiperprotéica a excreção de nitrogênio fecal é maior em idosos que em jovens.

A análise morfológica dos cólons evidencia atrofia da mucosa, aumento do tecido conectivo, atrofia da camada muscular e comprometimento dos plexos nervosos. Funcionalmente há tendência à constipação intestinal, tanto em consequência das alterações colônicas como da redução da atividade física e da menor ingestão de fibras e líquidos.

No envelhecimento há também redução do fluxo sanguíneo hepático e, em decorrência desse fato, há diminuição do metabolismo de substâncias que são extraídas da circulação já na sua primeira passagem pelo fígado. Isto ocorre com várias drogas como, por exemplo, lidocaína e propranolol, e pode ser medido pela depuração do verde de indocianina. Morfologicamente verifica-se diminuição do volume e do peso do fígado, correspondente à redução da massa celular hepática funcionante. Entretanto, o fígado apresenta grande reserva funcional e essa redução não afeta o metabolismo hepático em condições basais. Os teores séricos de transaminases e de outras enzimas encontram-se dentro de níveis normais, porém a depuração da bromossulfaleína, método utilizado para avaliar a capacidade metabólica hepática, encontra-se alterada.

Nos idosos, observa-se que a associação de afecções hepáticas ou mesmo extra-hepáticas, que secundariamente comprometem o fígado, como a insuficiência cardíaca congestiva, determina frequentemente manifestações de insuficiência hepática funcional.

No pâncreas, macroscopicamente observa-se redução global do tamanho e peso, com substituição de parte de seu parênquima por tecido colágeno. A secreção exócrina basal não se altera no idoso em relação ao jovem, porém há redução da produção pancreática máxima, tanto hidroeletrólítica como enzimática. Alguns estudos sugerem um comportamento diferente caracterizado por secreção de amilase, tripsina e bicarbonato normais, com redução de 20% na secreção de lipase, o que interferiria na absorção intestinal de gordura.

Alterações das Funções do Sistema Hematopoiético

Com o envelhecimento a massa celular da medula óssea diminui, sendo substituída pelo aumento do tecido gorduroso. Em condições basais, no entanto, apesar da celularidade referida, a medula óssea mantém as hemácias, os glóbulos brancos e as plaquetas em níveis adequados para as necessidades orgânicas. Em condições de aumento da demanda, contudo, a reserva funcional pode tornar-se limitada. O nível de hemoglobina, segundo a maioria dos autores, declina com a idade, atingindo níveis de 12,0 g/dL. A ferritina sérica eleva-se com a idade, chegando em média a 124 mg/L nos homens e a 89 mg/L nas mulheres. A velocidade de hemossedimentação eleva-se significativamente com a idade, variando dentro de amplos limites ou, mais precisamente, de 12 a 50 mm/h.

Deve ser assinalado também que a duração máxima da vida do glóbulo vermelho, o *turnover* do ferro e o volume de sangue circulante não se modificam com o avançar da idade, embora a resposta hematopoiética à flebotomia ou à hipóxia é mais lenta e menos intensa em idosos. O nível de 2,3-DPG apresenta discreto declínio com o envelhecimento, o que pode induzir a leve alteração da afinidade entre oxigênio e hemoglobina.

MECANISMOS DE HOMEOSTASE

O organismo humano utiliza, como já foi referido, mecanismos de controle com a finalidade de manutenção da constância do meio interno, expressão pela primeira vez empregada por Claude Bernard. Com o envelhecimento, um dos primeiros reflexos do declínio da competência funcional é o decréscimo da capacidade de adaptação às demandas da atividade celular e do meio externo, principalmente em condições de sobrecarga funcional. Sabe-se, por exemplo, que os níveis de glicose no sangue e balanço acidobásico representam duas variáveis que permanecem relativamente estáveis até fases avançadas da vida, quando são mensuradas em condições basais ou de repouso. Quando, porém, elas são avaliadas em condições de sobrecarga funcional, a eficiência do organismo para mantê-las dentro dos limites da normalidade ou a rapidez para retornar aos níveis normais, marca a importância do fator idade como determinante da redução da capacidade de adaptação do meio interno às variações dos fatores ambientais.

Durante o envelhecimento ocorrem alterações em níveis molecular, celular, tecidual e orgânico, que contribuem para o declínio progressivo da capacidade funcional. A capacidade de manutenção da homeostase (termo usado pela primeira vez por Canon), ou seja, de manter a estabilidade do meio ambiente é, segundo, Comfort, o principal fator que diferencia a pessoa idosa do indivíduo jovem.

A homeostase é controlada por dois mecanismos: de retroalimentação e neuroendócrino, aos quais pode estar associada a participação do sistema imunitário.

MECANISMO DE RETROALIMENTAÇÃO

Com a finalidade de efetuar os ajustes necessários para manter a estabilidade do meio interno, o organismo emprega um sistema de retroalimentação, cujos componentes são receptores, centros reguladores, fibras nervosas aferentes e eferentes, sistemas nervoso autônomo, piramidal e extrapiramidal, sistema endócrino e, também, estruturas efetoras, representadas pelas células-alvo.

Através de receptores, que são estruturas sensoras, as variações do meio interno ou externo são detectadas e, por meio das vias nervosas aferentes ou endócrinas, são encaminhadas aos centros reguladores cerebrais. Quando a informação que parte dos sensores apresenta um "desvio", os centros reguladores modulam a resposta, encaminhando-a às estruturas efetoras, através das vias nervosas eferentes ou do sistema endócrino, na dependência do estímulo.

A homeostase é dependente de duas cadeias de controle: uma relacionada às variações do meio ambiente e a outra responsável pelo controle das variações do meio interno ou, mais especificamente, pelas mudanças da atividade celular. A primeira tem como componentes, além dos centros reguladores, receptores cutâneos ou exteroceptores, as vias nervosas aferentes e eferentes e, como estruturas efetoras, por exemplo, as glândulas sudoríparas. Com o envelhecimento ocorrem alterações degenerativas da pele, que determinam redução dos exteroceptores e diminuição da sensibilidade dos remanescentes. Assim, os idosos apresentam menor percepção da temperatura ambiente e de suas variações, além de diminuição da sensibilidade tátil. A segunda cadeia de controle da homeostase, que é feita pela via dos enteroceptores, tem como um dos exemplos clássicos do que ocorre com o avançar da idade a redução da sensibilidade dos barorreceptores ou receptores de pressão.

Além disso, como já referido neste capítulo, com a velhice há declínio funcional dos centros reguladores cerebrais, diminuição da liberação de neurotransmissores nas sinapses e redução da velocidade de condução das vias nervosas aferentes e eferentes.

CONTROLE NEUROENDÓCRINO

No presente capítulo foram expostas as principais alterações nos diversos sistemas orgânicos. Dentre todas

as modificações assinaladas, destacam-se as presentes nos sistemas nervoso e endócrino, pois os ajustes necessários para a manutenção da estabilidade da homeostase se fazem, principalmente, através de controles neuroendócrinos e de uma complexa inter-relação entre todas as estruturas orgânicas, mais do que do déficit isolado de um ou outro órgão.

Timiras admite que, paralelamente a outros eventos que são regulados por sinais neuroendócrinos como crescimento, desenvolvimento e reprodução, o envelhecimento, de maneira similar, poderia também ser considerado dependente de regulação neuroendócrina ou, mais precisamente, de falência da mesma. Aceitando-se esta hipótese, o envelhecimento, assim como os demais eventos referidos, seriam resultantes de um processo geneticamente determinado, no qual marca-passos, possivelmente localizados no cérebro, dariam origem aos sinais assinalados que comandariam a passagem de impulsos para os sistemas piramidal e extrapiramidal, e, através do hipotálamo, para o sistema autônomo e hipófise anterior.

Este processo dar-se-ia por meio de neurotransmissores estimuladores e inibidores, que modulariam a atividade dos sistemas piramidal e extrapiramidal, e das células neurosecretoras. Os sistemas piramidal e extrapiramidal controlam o tônus e os movimentos da musculatura esquelética, enquanto as neurosecreções estimulariam ou inibiriam, de um lado, a produção de hormônios pela hipófise anterior e, de outro, a atividade do sistema nervoso autônomo. No primeiro caso, a ação da hipófise anterior se faz diretamente, por meio de alguns de seus hormônios (por exemplo, GH, PRL), ou indiretamente, através de outros hormônios (por exemplo, TSH, ACTH, entre outros), que têm a função de agir sobre glândulas endócrinas alvo, para que estas secretem seus próprios produtos, cuja atuação se faz sobre as glândulas exócrinas, sistema imunológico e parênquima dos órgãos. No segundo caso, em relação ao sistema nervoso autônomo, a atividade se faz sobre as musculaturas lisa e cardíaca, e sobre o sistema motosscretor.

Se levarmos em consideração este esquema, podemos supor que com o envelhecimento poderá ocorrer modificação da regulação neuroendócrina, o que poderá acarretar diminuição do tônus e da função muscular, declínio da produção de numerosas secreções, redução da atividade imunológica, distúrbio das funções do aparelho cardiovascular etc.; em última análise, declínio dos mecanismos de manutenção da capacidade homeostática.

Se a hipótese da existência de marca-passos em áreas específicas do cérebro tem base concreta para aceitá-la, é impossível afirmar categoricamente. De qualquer forma, ela faz parte uma ampla gama de hipóteses, que hoje já recebeu o rótulo de teoria. A identificação desses sinais neuroendócrinos poderá levar a uma maior compreensão do processo de envelhecimento.

O anteriormente exposto mostra a importância dos sistemas nervoso e endocrinológico na regulação do

equilíbrio homeostático. Os dados a seguir colocam em evidência a relevância da participação desses sistemas.

Sistema Nervoso

O sistema nervoso constitui-se no principal fator de integração das atividades orgânicas, sendo, portanto, fundamental para a manutenção da homeostase. Alguns exemplos mostram de maneira clara a deficiência desse sistema no distúrbio da manutenção da homeostase no idoso. Assim, a queda da pressão arterial sistêmica leva a uma menor elevação da frequência cardíaca no idoso em relação ao jovem, e a elevação determina menor redução da frequência cardíaca. Quando o idoso é submetido à baixa temperatura ambiente, leva mais tempo para iniciar o tremor muscular e, por outro lado, tem menos massa muscular para executá-lo e, assim, elevar a temperatura corpórea. Outro exemplo observado com frequência em pacientes idosos febris é que a sudorese, que é o mecanismo utilizado pelo organismo para reduzir a temperatura, demora mais tempo para ocorrer e é menos acentuada que no jovem.

Sistema Endocrinológico

O envelhecimento, como já foi referido, altera todo o sistema endocrinológico, porém as modificações são mais acentuadas em algumas estruturas que em outras, dependendo do indivíduo. O comprometimento é observado nas células glandulares, na secreção hormonal, nos receptores hormonais e nas células-alvo.

A interrelação entre fatores neurológicos e hormonais é muito evidente e tem como objetivo a manutenção da homeostase em qualquer situação de estresse. A ruptura dos mecanismos de homeostase por diversos estímulos físicos ou emocionais desencadeia uma série de reações que se destinam a manter o equilíbrio homeostático e que constituem a chamada síndrome geral de adaptação.

Nesta síndrome, a reação é comandada pelo eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e mediada pelas catecolaminas e glicocorticóides, que são essenciais para o retorno à normalidade homeostática. No entanto, quando a secreção desses compostos prolonga-se além do necessário, ela torna-se nociva, induzindo aumento do catabolismo, comprometimento imunológico e alterações do metabolismo dos hidratos de carbono.

Em ratos idosos observou-se que a resposta ao estresse permanece inalterada, porém a secreção de glicocorticóides é mais prolongada que em animais mais jovens. Por outro lado, verificou-se alterações no hipocampo relacionadas à idade, e evidenciou-se também que a lesão experimental do hipocampo determina hipersecreção crônica de glicocorticóides. Em seres humanos os poucos estudos realizados mostram normalidade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, inclusive no teste de supressão pelo ACTH pela dexametasona. Entretanto, como no rato, há alteração do hipocampo no envelhecimento.

Em relação ao hormônio de crescimento, já foram assinaladas as suas alterações e discutida sua importân-

cia no processo de envelhecimento. Rudman e col., administrando-o a idosos durante seis meses, verificaram após esse período aumento da espessura da pele, da massa e da força muscular esquelética, e da densidade de alguns ossos. Esses resultados levaram outros autores a preconizar o seu uso para tentar reverter algumas manifestações do envelhecimento. Esse processo, entretanto, é muito mais complexo, abrangendo todos os setores do organismo e não apenas a pele, músculos esqueléticos e ossos. Por outro lado, deve ser também considerado que a administração prolongada desse hormônio pode causar diversas manifestações, entre as quais, retenção hídrica, hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca, artralgias e aumento do risco de tumores malignos, particularmente de cólon.

Outro hormônio que parece exercer papel na regulação da homeostase é a melatonina, embora a sua ação no processo de envelhecimento, através dos mecanismos anteriormente referidos, ainda é discutível. Os dados mais evidentes referem-se a pesquisas, nas quais camundongos idosos que receberam enxerto de glândula pineal de animais jovens apresentaram maior longevidade.

Outro hormônio fundamental na manutenção da homeostase, particularmente, do equilíbrio hidroeletrolítico é o antidiurético, cuja secreção encontra-se aumentada na pessoa idosa, o que pode ser um dos fatores responsáveis pela hiponatremia, observada com alguma frequência em indivíduos dessa faixa etária.

O exemplo clássico da alteração citada é a síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, que se caracteriza pela concentração elevada deste hormônio no plasma, sem que haja qualquer estímulo fisiológico para sua elevação. Cerca de três quartos dos pacientes portadores dessa síndrome têm mais de 65 anos de idade. Ela pode surgir em diversas situações como estresse, traumatismos graves, infecções agudas, pós-operatório, afecções do sistema nervoso central, carcinoma de pulmão, pâncreas ou próstata. Essa síndrome deve ser aventada em indivíduos que apresentam hiponatremia (sódio plasmático inferior a 130 mEq/L), concentração urinária de sódio superior a 20 mEq/L e osmolaridade urinária superior à plasmática.

A alteração endocrinológica mais evidente no envelhecimento é a redução da produção estrogênica no climatério. A principal característica da transição menopáusica é o aparecimento de irregularidades menstruais, porém as alterações hormonais conseqüentes à deficiência ovariana começam a ocorrer alguns anos antes do desenvolvimento de ciclos irregulares. Nessa época observa-se progressiva redução da produção de estrógenos, sendo a elevação do nível sérico do hormônio folículo estimulante interpretada como mecanismo compensatório.

A deficiência estrogênica pode determinar diversas manifestações: ondas de calor acompanhadas de rubor cutâneo e transpiração, distúrbios de comportamento, depressão, alteração da memória, modificações tróficas da vagina, uretra e bexiga, que determinam alterações da função sexual e incontinência urinária.

Numerosas investigações têm sido realizadas visando estabelecer o real papel dos estrógenos na aterosclerose. Tem sido evidenciado que esses hormônios reduzem os níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-colesterol, elevam HDL-colesterol e triglicérides, reduzem a lipoproteína (a) e interferem no metabolismo dos hidratos de carbono. Além disso, influenciam a prostaciclina e o tromboxane, reduzem o fibrinogênio e a produção de endotelina, inibem a oxidação do LDL-colesterol e estimulam a produção dos fatores de coagulação VII, IX, X e XII.

Uma relação etiológica entre estrogênio e risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares é evidenciada pela maior incidência dessas afecções após a menopausa. Como se sabe, a mulher tem uma expectativa de vida ao nascer de cinco a sete anos maior que o homem, sendo um dos fatores aventados para explicar essa diferença, a menor incidência de complicações da aterosclerose no sexo feminino devido ao fator estrogênico.

No tecido ósseo, o estrogênio diminui a sensibilidade do osteoclasto ao paratormônio, reduzindo a absorção óssea. Apresenta também ação em nível de formação óssea, através de receptores estrogênicos localizados nos osteoblastos. Na menopausa ocorre geralmente importante redução da massa óssea, acompanhada de maior propensão à ocorrência de fraturas.

Outro hormônio envolvido no equilíbrio homeostático é o DHEA, cujos valores, como assinalado, declinam com o avançar da idade. Esse declínio correlaciona-se com maiores taxas de morbidade e mortalidade. Níveis baixos de DHEA são habitualmente encontrados em portadores de neoplasia, *diabetes mellitus*, doenças neurodegenerativas, artrite reumatóide, esclerose múltipla e doenças cardiovasculares (no sexo masculino).

A administração de DHEA a animais de laboratório aumenta a expectativa de vida e corrige vários aspectos da senescência. Na espécie humana há poucas referências sobre a eficácia da DHEA na melhora da prevenção de doenças. Há atualmente diversas investigações com resultados controversos sobre a associação deste hormônio e medidas antropométricas. Recentemente, foi evidenciado em seres humanos correlação positiva entre DHEA e porcentagem de massa tecidual sem gordura, HDL-colesterol, testosterona, capacidade aeróbica máxima e atividade física. Correlação negativa foi observada com a idade, quantidade total de gordura e porcentagem de gordura corpórea em homens e não nas mulheres. Outros autores também verificaram diferenças entre os sexos quanto à correlação da DHEA e certos parâmetros, como mortalidade e doença cardiovascular, evidenciando um maior efeito do hormônio em homens.

A maneira como DHEA agiria ainda é controversa. Ela pode ser convertida em andrógenos mais potentes, como a testosterona e dihidrotestosterona, e há estudos sugerindo que pode interagir com o hormônio de crescimento, aumentando os níveis de IGF-I. Em animais de laboratório a DHEA tem ação antiglicocorticóide, o que impediria a ação catabólica dos glicocorticóides. Algu-

mas pesquisas têm evidenciado que a DHEA melhora a capacidade imunitária, tem ação antioxidante, melhora a memória e tem efeito antidepressivo.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem papel no controle da pressão arterial, através da regulação do tônus vascular e do volume plasmático. Esse sistema está envolvido na regulação do equilíbrio de sódio e potássio, através da ação tubular da aldosterona.

Com o envelhecimento observa-se redução de 30% a 40% da atividade da renina plasmática (Fig. 4.3), o que pode determinar um estado de hipoadosteronismo hiporreninêmico e, como consequência, tendência à hiponatremia, hipercalemia e hipotensão ortostática.

SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é um importante fator regulador do funcionamento harmônico do organismo. A maior incidência de doenças infecciosas, neoplasias e auto-ímmunes em pessoas idosas tem sido associada às alterações da imunidade celular e humoral nessa faixa etária.

A maior parte das alterações imunológicas tem sido relacionada com a involução e atrofia do timo, que, de forma gradual, nos primeiros 50 anos de vida do homem, perde até 95% de sua massa e de sua capacidade de produzir hormônios.

Experiências em animais, principalmente ratos, dão ênfase à hipótese de que a deficiência imunológica precede o envelhecimento, porém, a transposição deste fato para o homem necessita de confirmação. Pesquisas realizadas em idosos evidenciaram que os portadores de comprometimento imunológico e maior taxa de auto-anticorpos apresentavam índice mais elevado de mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraas IB. The physiology of ageing. *West J Med* 1990; 153:641.
2. Borkan GA, Norris AH. Assessment of biological ages using a profile parameters. *J Gerontol* 1980; 35:174.
3. Blocklehurst J, Tallis RC, Fillit M (eds). Principles of geriatric medicine and gerontology. 4th ed. London, Madrid, New York: Churchill Livingstone, 1992.
4. Brody H. Organization of cerebral cortex. III. A study of aging in human cerebral cortex. *L Comp Neurol* 1995; 102:511.
5. Buffington CK. DHEA: elixir of youth or mirror of age? *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:391.
6. Carter WJ. Effect of anabolic hormones and insulin-like growth factor-I on muscle mass and strength in elderly persons. *Clin Geriatr Med* 1995; 11:735.
7. Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M, Pasini U et al. Avaliação da imunidade celular e humoral em indivíduos idosos. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo* 1987; 42:213.
8. Carvalho Filho ET, Paschoal SMP. Coração do idoso: envelhecimento cardíaco. *Rev Soc Cardiol Estado S. Paulo* 1996; 6:499.
9. Comfort A. The biology of senescence. 3rd ed. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1970.
10. Davies I. A physiological approach to ageing. In: Horan MA, Brouwer A (eds). *Gerontology: a approaches to biomedical and clinical research*. London, Melbourne, Auckland: Edward Arnold, 1990. p. 84.
11. Dunhill MS, Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol* 1973; 110:113.
12. Finck CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997; 278:407.
13. Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, Timiras PS. The aging process. *An Intern Med* 1990; 113:455.
14. Geokas MC, Conteas CN, Majumdar APN. The aging gastrointestinal tract, liver, and pancreas. *Clin Geriatr Med* 1985; 1:177.
15. Gordan GS, Genant HK. The aging skeleton. *Clin Geriatric Med* 1985; 1:95.
16. Goya RG, Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging. *Gerontology* 1999; 45:174.
17. Kaysen GA, Myers BD. The aging kidney. *Clin Geriatric Med* 1985; 1:207.
18. Kenney RA. Physiology of aging. *Clin Geriatric Med* 1985; 1:37.
19. Krumpke PE, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. *Clin Geriatric Med* 1985; 1:143.
20. Leventhal EA. Biology of aging. Sadavoy J, Lazarus LW, Jarvik LF, Grosberg GT (eds). *Comprehensive review of geriatric psychiatry — II*. (2nd ed). Washington: American Psychiatric Press, 1996. p. 81.
21. Liberman S, Vilela JC, Carvalho Filho ET et al. Overnight profile of growth hormone secretion and stimulation in aging. *Gerontologia* 1995; 3:170.
22. Morrison JH, Hof OR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278:412.
23. Noth RH, Mazzaferri EL. Age and the endocrine system. *Clin Geriatric Med* 1985; 1:223.
24. Penev PD, Zee PC. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 1997; 42:545.
25. Rowe JW, Khan RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987; 237:143.
26. Rowe JW, Wang S. The biology and physiology of aging. In: Rowe JW, Besdine RW (eds). *Geriatric medicine*. (2nd ed). Boston, Toronto: Little, Brown Co, 1988. p. 1.
27. Rowlatt G, Franks LM. Aging in tissues and cells. In Blocklehurst JC (ed) *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978. p. 3.
28. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323:1.
29. Serro Azul LG, Carvalho Filho ET, Décourt LV (ed). *Clínica do indivíduo idoso*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981.
30. Stahlberg E, Fawcett A. Macro EMG in muscles of healthy subjects of different ages. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982; 45:870.
31. Stern N, Tuck ML. Homeostatic fragility in the elderly. *Cardiol Clin* 1986; 4:201.
32. Taffet GE. Age-related physiologic changes. In: Reuben DB, Yoshikawa TT, Besdine RW (eds) *Geriatric Review Syllabus*. 3rd ed. New York: Kendall-Hunt Publishing Co., 1999. p. 328.
33. Timiras PS. Physiology of ageing: Aspects of neuroendocrine regulation. In: Pathy MSJ. *Principles and practice of geriatric medicine*. John Wiley & Sons. 1985, p.105.