

CAPÍTULO 2

ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO - TEORIAS E ALTERAÇÕES

Carlos Pires Magalhães

Carina de Fátima Rodrigues

Manuel Alexandre Miranda da Cruz

João Ricardo Miranda da Cruz

INTRODUÇÃO

De acordo com Lima (2010) o envelhecimento inicia-se logo na conceção, prosseguindo ao longo da vida até ao final da mesma, não podendo ser evitado. O envelhecimento é um processo universal, progressivo e intrínseco, responsável por alterações biopsicossociais, cuja ocorrência não se dá exatamente no mesmo momento, nem afeta de forma idêntica as pessoas (assíncrono e multiforme), sendo influenciado por diversos fatores, existindo funções que se podem conservar até idades mais avançadas (Novoa et al., 2005). No mesmo sentido, Jacob (2019) refere-nos que se trata de um processo gradual e pessoal, vivenciado de forma distinta e

única por cada indivíduo. Como processo complexo, o mesmo pode ser descrito em termos cronológicos, fisiológicos e ao nível funcional (Williams, 2020).

Jeckel-Neto e Cunha (2006) salientam-nos que o termo envelhecimento é comumente utilizado para “descrever as mudanças morfofuncionais ao longo da vida que ocorrem após a maturação sexual e que, progressivamente, comprometem a capacidade de resposta dos indivíduos ao estresse ambiental e à manutenção da homeostasia” (p. 13).

Para Almeida (1999) o conceito de envelhecimento constrói-se a partir de múltiplos elementos, como os valores, os padrões de comportamento, o sistema moral e as experiências prévias de cada pessoa, resultantes da formação individual, do contacto familiar e com amigos idosos. Num estudo exploratório, qualitativo, efetuado por Nascimento de Souza et al. (2020), que visou conhecer a percepção dos idosos de uma Universidade Aberta à Terceira Idade sobre o envelhecimento, concluiu-se que estes o

caracterizam como um momento de ganhos e perdas, no qual as perdas reportam-se às questões biológicas enquanto os ganhos relacionam-se com as experiências vividas e os benefícios socioeconómicos. As perdas e os ganhos associados ao envelhecimento são realidades inegáveis, sendo que “a perspetiva e o saldo que podem ser feitos sobre esses acontecimentos poderão beneficiar de uma postura esclarecida sobre o curso de vida” (Botelho, 2019, p. 180).

Segundo Berger e Mailloux-Poireier (1995) o envelhecimento pode ser categorizado de primário ou secundário, no qual o primeiro reporta-se às mudanças intrínsecas ao processo de envelhecimento (envelhecimento natural), enquanto o segundo reporta-se ao envelhecimento patológico, correspondendo ao aparecimento, com a idade, de lesões patológicas, que podem ser múltiplas. Por vezes, distinguir o envelhecimento primário do secundário pode ser uma tarefa de extrema complexidade. O envelhecimento pode ainda ser categorizado como terciário, reportando-se às alterações que surgem de forma precipitada num dado momento da velhice, precedendo imediatamente a morte, atribuído a um envelhecimento acelerado (Birren & Schroots, 1996).

A visão unidirecional do envelhecimento biológico, em que se associa a velhice a um período de deterioração progressiva vai ao encontro dos estereótipos tradicionais que se direcionam apenas para uma orientação negativa (Vega & Bueno, 2000). Para Lima (2010) existem padrões de envelhecimento distintos, quer entre indivíduos da mesma idade cronológica, quer entre as várias funções (fisiológicas e psicossociais) de um mesmo indivíduo, pois uma característica que lhe está associado é a variabilidade inter e intra-individual.

No contexto deste capítulo, serão exploradas as principais teorias biológicas do envelhecimento, destacando as suas premissas e contribuições para o entendimento deste fenómeno. Além disso, será apresentada uma visão integrada das alterações biológicas associadas ao envelhecimento, considerando os seus impactos nos tecidos e sistemas. Serão ainda expostas as estratégias atuais e futuras que visam desacelerar o envelhecimento e promover a longevidade saudável.

TEORIAS DO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO

Num artigo intitulado de “Compreender a Estranha Ciência do Envelhecimento”, Kirkwood (2005) salientava que o envelhecimento é, sem dúvida, considerado o aspetto mais familiar da biologia humana, mas também o menos compreendido. Para o autor, a maioria de nós é capaz de formular uma teoria sobre a razão da existência do envelhecimento e as suas causas, contudo a maior parte dessas explicações são substancialmente, ou mesmo totalmente, incorretas.

O processo de envelhecimento biológico abrange as seguintes etapas: o crescimento e desenvolvimento, a maturação, o declive e a morte. Estas ocorrem de forma sequencial, podendo ser interrompidas aquando de erros biológicos ou morte, por modificação plástica e/ou funcional que leva à falência do organismo (Fernández-Ballesteros, 2000).

As teorias do envelhecimento podem ser classificadas em dois grupos principais: deterministas e estocásticas (Pinto, 2001). As teorias deterministas defendem que o envelhecimento resulta diretamente de um programa genético, em que o genoma funciona como um relógio molecular biológico. São teorias que se baseiam em processos programados, em que o envelhecimento é explicado a partir do conhecimento da longevidade máxima pré-determinada nas distintas espécies (Oliveira & Pinto, 2014). Aqui incluem-se como exemplos a teoria genética e a teoria das telomerases. As teorias estocásticas sugerem que o envelhecimento decorre de lesões sucessivas que levam ao desgaste, à exaustão e à morte, verificando-se uma incapacidade dos mecanismos de reparação em corrigir os erros que se acumulam ao longo da vida. Incluem-se como exemplos a teoria da oxidação/radicais livres, a teoria do desgaste, a teoria do erro catastrófico e a teoria do entrecruzamento, entre outros.

Também Eliopoulos (2014) apresenta as principais teorias biológicas do envelhecimento em dois grupos (estocásticas e não estocásticas). As primeiras consideram que os efeitos do envelhecimento advêm de agressões do ambiente, quer interno, quer externo. No grupo das não estocásticas integra como teorias: a apoptose (morte celular programada); as teorias genéticas; as reações autoimunitárias; as teorias neuroendócrina e neuroquímica; entre outras. Na tabela 1 são apresentadas, de forma resumida, as principais teorias.

No âmbito das teorias não estocásticas/teorias genéticas destaca-se a teoria da esperança de vida programada (também denominada de teoria do relógio biológico). Esta tem por base o limite de Hayflick, postulada nos anos sessenta, que se contrapôs à ideia de que as células se dividiam de forma continua, como propunha Alexis Carrel, constatando-se que numa cultura de fibroblastos ocorria uma redução da capacidade de divisão celular em função dos dias, até um determinado limite, a partir do qual essa capacidade cessava por completo. Constatou-se ainda que, quanto maior era a idade do dador menor era a capacidade de replicação celular, sendo este, tal como nos cita Pinto (2021, p. 19) “um fenómeno geneticamente programado e pré-determinado no genoma, com o fenótipo dominante”. A teoria das telomerases é outra das teorias que se destaca nas teorias não estocásticas. Esta teoria postula que o envelhecimento decorre do encurtamento dos telómeros. Estes constituem estruturas naturais dos eucariotas que se localizam na extremidade dos cromossomas, sendo cruciais para a proteção dos mesmos, uma vez que impedem a sua degradação/fusão, que levaria a perda de informação (Brown, 2006). As telomerases são enzimas que protegem a integridade dos telómeros, contudo nas células somáticas do organismo humano a sua existência é escassa ou está ausente, pelo que sempre que ocorre um ciclo de replicação de DNA os telómeros vão encurtar (Pinto, 2001). Segundo Brown (2006) as doenças relacionadas com o envelhecimento precoce caracterizam-se pela redução da atividade da telomerase e/ou pela erosão acelerada dos telómeros.

Tipo	Teoria	CARACTERÍSTICAS	REFERÊNCIA
Deterministas	Genética	O envelhecimento é programado geneticamente, com base em informações contidas no genoma de cada organismo.	Hayflick & Moorhead (1961)
	Telomerases	O encurtamento dos telómeros ao longo das divisões celulares limita a capacidade replicativa das células.	Brown (2006)
	Apoptose	A morte celular programada, ou apoptose, regula a eliminação de células disfuncionais. Alterações nesse processo podem acelerar o envelhecimento.	Kerr et al (1972)
	Neuroendócrina e Neuroquímica	Declínios hormonais relacionados ao eixo neuroendócrino regulam o envelhecimento.	Eliopoulos (2014)
Estocásticas	Desgaste	O envelhecimento ocorre devido ao desgaste acumulado em tecidos e órgãos ao longo da vida, causado por reparação insuficiente.	Fernández-Ballesteros (2000)
	Oxidação/Radicais Livres	Radicais livres, moléculas instáveis, causam danos celulares que se acumulam ao longo do tempo, contribuindo para o aparecimento das doenças do envelhecimento.	Williams (2020)
	Erro Catastrófico	Erros na síntese proteica acumulam-se ao longo do tempo, causando disfunções celulares e envelhecimento prematuro.	Pinto (2001)
	Entrecruzamento	As moléculas biológicas formam ligações cruzadas ao longo do tempo, reduzindo a funcionalidade celular.	Pinto (2001)
	Mutação Somática	O envelhecimento é causado pela acumulação de mutações no DNA ao longo da vida.	Lindahl (1993)

Tabela 1. Visão geral das teorias do envelhecimento, classificando-as em dois grupos principais: deterministas (não estocásticas) e estocásticas.

Ao nível das teorias estocásticas, a teoria mais aceite é a dos radicais livres (Oliveira & Pinto, 2014), também designada de teoria do stresse/dano oxidativo. Os radicais livres são moléculas instáveis produzidas pelo organismo aquando dos processos normais de respiração e metabolismo ou após uma exposição às radiações e a contaminação, suspeitando-se que estejam responsáveis por causar danos nas células, no DNA e no sistema imunitário, desta forma, a sua excessiva acumulação levará a alterações fisiológicas do envelhecimento e ao surgimento de diversas patologias, como as doenças do sistema circulatório, a artrite, entre outras (Williams, 2020). Nenhuma teoria explica por si só o processo de envelhecimento biológico, todas se complementam, não existindo uma teoria unificadora (Oliveira & Pinto, 2014).

MODIFICAÇÕES BIOLÓGICAS DO ENVELHECIMENTO: CÉLULAS E TECIDOS

Segundo Berger (1995) as alterações anatómicas e fisiológicas associadas à velhice têm início muitos anos antes de se manifestarem os primeiros sinais. A autora enumera como principais alterações estruturais biológicas celulares e tecidulares associadas ao envelhecimento: a redução do número de células ativas, a acumulação de lipofuscina, a lentificação da multiplicação celular, a redução de glóbulos vermelhos e brancos, a alteração do tecido gordo e subcutâneo, a atrofia e perda da elasticidade dos tecidos, entre outras. Uma lista mais atualizada e abrangente destes mecanismos é apresentada na revisão da literatura realizada por López-Otín et al. (2023), que identificaram doze causas principais do envelhecimento em mamíferos. Estas causas, também descritas como processos moleculares associados ao declínio funcional do organismo, incluem: instabilidade genómica, desgaste dos telómeros, alterações epigenéticas, perda de proteostase, desativação da macroautofagia, desregulação na deteção de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, esgotamento de células estaminais, comunicação intercelular alterada, inflamação crónica e disbiose. Estes mecanismos podem ser classificados em três categorias principais: os primários, os antagónicos e os integrativos. Os mecanismos primários são responsáveis por iniciar o processo de envelhecimento, causando danos moleculares e celulares fundamentais. Os mecanismos antagónicos representam respostas compensatórias do organismo aos danos iniciais, contudo, quando desregulados, podem acelerar o processo de envelhecimento. Por fim, os mecanismos integrativos refletem o impacto cumulativo dos danos e a interação entre os diferentes marcadores, resultando na falha funcional do organismo. Esta organização dos mecanismos do envelhecimento é ilustrada na figura 1, que apresenta a sua classificação em categorias e a interação entre os diferentes processos biológicos. A instabilidade genómica refere-se ao aumento de mutações e danos no DNA ao longo do tempo, frequentemente causado por fatores externos, como radiação ou toxinas, bem como por falhas nos sistemas de reparação do DNA (Lans & Vermeulen, 2021). Paralelamente, as alterações epigenéticas, como mudanças na metilação do DNA, modificações das histonas e remodelação da cromatina, desempenham um papel determinante na regulação da expressão genética sem alterar diretamente a sequência do DNA. Essas alterações podem ser influenciadas por fatores ambientais e acumulam-se ao longo do tempo, levando a uma expressão desregulada de genes relacionados à manutenção celular, reparação de danos e homeostase (Horvath & Raj, 2018).

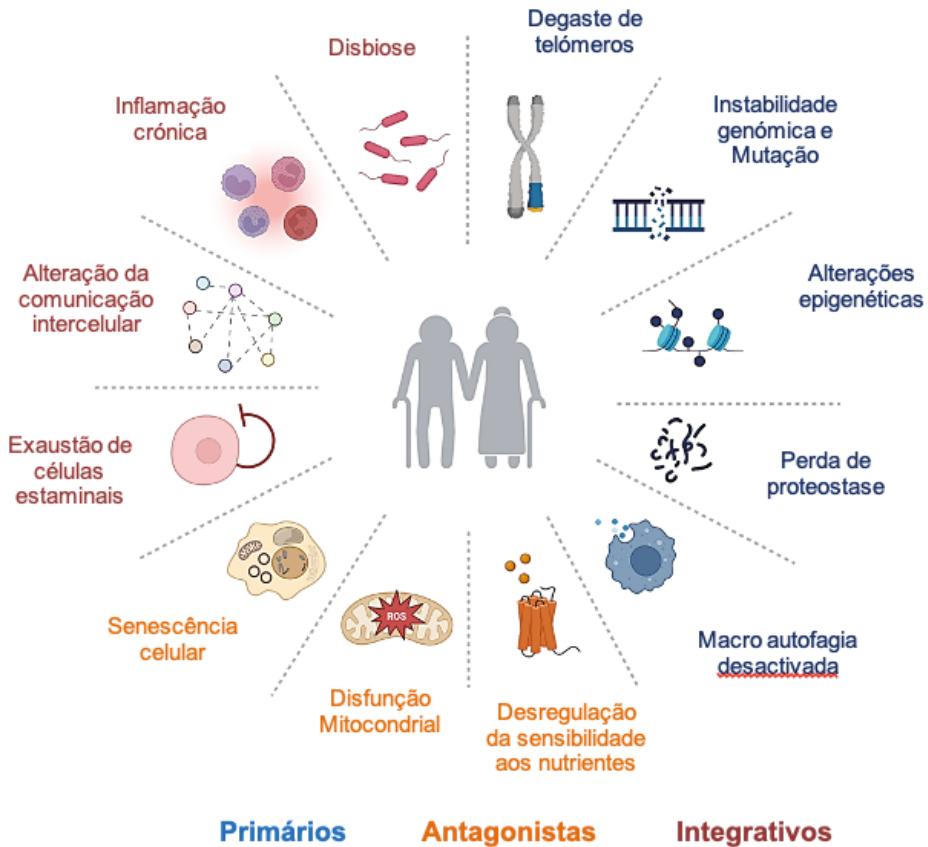


Figura 1. Os doze marcadores do envelhecimento

Fonte: Imagem extraída e adaptada de Biorender: <https://www.biorender.com/template/hallmarks-of-ageing>

Os doze marcadores do envelhecimento, propostos por López-Otín et al. (2023), descrevem processos biológicos fundamentais que contribuem para o envelhecimento em mamíferos. Estes marcadores estão organizados em três categorias – primários, antagonistas e integrativos – de acordo com a sua natureza e interação funcional no organismo.

O desgaste dos telómeros resulta na perda de sequências terminais dos cromossomas durante a divisão celular, limitando a capacidade de replicação e contribuindo para a senescência celular (Blackburn et al., 2015).

A perda de proteostase envolve a acumulação de proteínas mal dobradas (do inglês, “folding”) ou agregadas, devido a um desequilíbrio nos mecanismos de síntese, dobragem e degradação de proteínas (Hipp et al., 2019).

A macroautofagia desativada compromete a capacidade das células em reciclarem organelos danificados e outras macromoléculas, resultando na acumulação de detritos intracelulares e disfunção celular (Mizushima & Komatsu, 2011). A desregulação da deteção de nutrientes afeta vias metabólicas críticas, como as de mTOR e AMPK, associadas ao controlo do metabolismo e ao envelhecimento (Lamming et al., 2013).

A disfunção mitocondrial é caracterizada pela redução na eficiência da produção de energia e pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, que danificam componentes celulares (Sun et al., 2016). Já a senescênci cellular ocorre quando células param de se dividir devido a danos irreparáveis, passando a segregar fatores inflamatórios que prejudicam os tecidos circundantes (He & Sharpless, 2017).

O esgotamento de células estaminais reduz a capacidade regenerativa dos tecidos, limitando a reposição celular necessária para manter a homeostase (Rossi et al., 2008). A comunicação intercelular alterada, frequentemente mediada por inflamação crónica, contribui para a deterioração funcional de vários sistemas do organismo (Franceschi et al., 2018). Por fim, a disbiose caracteriza-se pelo desequilíbrio no microbioma, afetando a imunidade, o metabolismo e a inflamação sistémica (O'Toole & Jeffery, 2015).

A lipofuscina, um pigmento citoplasmático castanho-amarelado, conhecido por pigmento do envelhecimento, encontrada em diversas estruturas, resulta da oxidação de macromoléculas por radicais livres, cuja acumulação aumenta com a idade, e que como nos refere Ilie et al. (2020) para além de estar negativamente associado à longevidade, está implicada em várias doenças, pois interfere nos mecanismos de reciclagem celular (macroautofagia desactivada e senescênci) prejudicando a homeostasia. As alterações celulares impedem a constituição de reservas orgânicas, dificultando a capacidade de resposta aquando de situações de stresse (Berger, 1995). A perda da funcionalidade e a perda de capacidade de adaptação ou resistência face ao stresse, constituem dois processos associados, mas não idênticos, que caracterizam o envelhecimento (Novoa et al., 2005. p. 15).

A matriz extracelular (MEC) é constituída por vários tipos de macromoléculas, como o colagénio, a elastina, as glicoproteínas de estrutura e os proteoglicanos. Segundo Saldanha (2009) estas envelhecem a velocidades distintas. A mesma autora refere-nos que no funcionamento dos tecidos o papel dos MEC é muito complexo, desempenhando várias funções, podendo surgir alterações quantitativas e qualitativas associadas ao envelhecimento fisiológico dito normal.

Estas alterações estão interligadas, formando um ciclo vicioso em que o declínio de um sistema celular ou tecidual intensifica os danos em outros, contribuindo para a progressão global do envelhecimento. Este impacto sistémico manifesta-se em diversas alterações anátomo-fisiológicas, que refletem as consequências acumuladas dos mecanismos moleculares e celulares descritos anteriormente. No próximo subcapítulo, serão exploradas as principais alterações anátomo-fisiológicas do envelhecimento, destacando como estas afetam o funcionamento global do organismo.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ANÁTOMO-FISIOLÓGICAS DO ENVELHECIMENTO

Ao nível estrutural e em termos de funcionalidade do corpo, podemos observar diversas alterações normais, decorrentes da senescência, isto é, do envelhecimento anátomo-fisiológico dito normal, sendo que aquelas que decorrem da doença são apelidadas de senilidade (Wold, 2013). Serão apresentadas em seguida as alterações mais comuns em alguns dos principais sistemas.

Entre as principais alterações associadas à senescência do aparelho cardiovascular, destaca-se: o aumento da rigidez vascular (sobretudo nas artérias de maior calibre), a diminuição do número de cardiomiócitos, com hipertrofia dos mesmos (Sanz, 2002); a perda de células marcapasso no tecido do nódulo sinoauricular, bem como o incremento do tecido fibroso nas vias de condução, aumentando o risco de ocorrência de arritmias cardíacas nas pessoas idosas (Cohen, 2001a); a calcificação das válvulas cardíacas, comprometendo a sua capacidade de fecho (Wold, 2013). No mesmo sentido, Strait e Lakatta (2012) referem que o envelhecimento reduz a reserva cardíaca, aumenta as doenças cardiovasculares, enquanto, paralelamente, os processos de reparação se tornam menos ativos.

Segundo Cohen (2001b) são diversas as alterações estruturais associadas à idade que ocorrem ao nível do sistema pulmonar. Ao nível das vias aéreas a autora destaca: um incremento da rigidez da traqueia e dos brônquios; uma diminuição da elasticidade das paredes bronquiolares; uma diminuição dos cílios; a substituição das fibras musculares lisas ao nível dos bronquíolos por tecido não contrátil. Relativamente ao pulmão destaca, entre outras: um aumento da camada de muco; um adelgaçamento das paredes alveolares; uma destruição de septos alveolares, levando à redução da superfície respiratória; uma redução do peso do parênquima pulmonar; uma provável redução do número de células que produzem surfactante. Concomitantemente com as alterações verificadas ao nível dos músculos respiratórios e do esqueleto, impactará negativamente sobre a capacidade funcional pulmonar (redução do volume expiratório máximo, aumento do volume residual, redução da capacidade vital, entre outras). Com a idade diminui o reflexo da tosse (Eliopoulos, 2014). As pessoas idosas incluem-se no grupo de risco com reflexo da tosse comprometido, apresentando uma maior suscetibilidade às infecções pulmonares e pneumonia aspirativa, uma vez que o comprometimento da tosse contribui para a retenção de secreções nas vias aéreas (Rodrigues & Galvão, 2017).

Quanto ao aparelho locomotor, surgem diversas alterações ao nível músculo-esquelético. Ao nível muscular, com base em Resnick (2011) ocorre uma diminuição da massa muscular devido à perda do número e do tamanho das fibras musculares ou por um incremento dos tecidos conjuntivos, com perda da força. De igual forma, ao nível ósseo ocorre uma osteopenia, fruto de um desequilíbrio ao nível da remodelação óssea, que surge por volta dos trinta anos, verificando-se uma diminuição da formação óssea (redução da atividade osteoblástica) e um aumento da reabsorção óssea por aumento da atividade osteoclastica (Resnick, 2011). Relativamente ao sistema articular, segundo Sanz (2002): a partir da segunda década a cartilagem articular perde elasticidade, diminuindo a capacidade de distensão; aumenta o colagénio ao nível da cápsula articular e dos ligamentos de reforço, reduzindo a amplitude de movimentos.

Ao nível do sistema digestivo, as alterações inerentes ao processo de envelhecimento surgem desde a cavidade oral. Ocorre uma perda das peças dentárias, uma diminuição ou ausência da secreção salivar, apelidada de xerostomia, que segundo Roach (2003) pode ser agravada pela toma de determinados fármacos, interferindo negativamente no processo de digestão, fruto da ausência/diminuição da amilase salivar. O défice de saliva contribui para a secura da boca e dificulta a capacidade de deglutição (Roach, 2003; Wold, 2013). Tendo ainda por base Wold (2013), ao nível do estômago diminui o ácido clorídrico (aumentando o PH), bem como a produção de fator intrínseco (este é importante para a absorção de vitamina B₁₂ ao nível do intestino delgado), decorrente da atrofia das glândulas gástricas, podendo interferir “na digestão e absorção dos nutrientes” (p.52). Com o avançar da idade, a deterioração da imunidade intestinal, bem como da camada mucosa do trato gastrointestinal, parece contribuir de forma significativa para o incremento da incidência e gravidade de infecções (Soenen et al., 2016). Vários autores apontam que com o envelhecimento ocorre uma diminuição do peristaltismo intestinal, aumentando o risco de obstipação. A este respeito, De Giorgio et al. (2015) refere que a obstipação não é uma consequência fisiológica do envelhecimento normal, alertando que, no entanto, a sua prevalência pode aumentar no grupo da população idosa, devido à diminuição da mobilidade, à utilização de medicamentos, à presença de doenças subjacentes e à disfunção sensoriomotora do reto.

No âmbito da senescênciā do sistema nervoso, ocorre uma redução progressiva do número de neurónios, cuja perda não é uniforme nos vários centros nervosos, e apesar de diariamente se perderem imensos neurónios ao nível cerebral, as limitações causadas são escassas, atendendo por um lado, à elevada quantidade de neurónios disponível, por outro à capacidade plástica para substituir as que desaparecem ou deixem de funcionar (Sanz, 2002), reportando-se ao envelhecimento natural. Ocorre uma redução do número de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico - GABA (Nevoa et al., 2005), bem como a acumulação progressiva da lipofuscina, que segundo Moreno-Garcia et al. (2018), com base num estudo de revisão, esta última constitui uma das alterações mais marcantes, aumentando significativamente a vulnerabilidade à doença neurodegenerativa.

Ao nível sensorial, como principais alterações inerentes ao processo de envelhecimento, destacam-se: alterações no paladar (relativamente pequenas, e ocorrem essencialmente em relação ao sabor doce), em virtude de uma diminuição do número de papilas gustativas, sendo que a queixa comum de um mau paladar na velhice decorre da xerostomia (Roach, 2003); alterações no olfacto, como a redução da capacidade de deteção, assim como no descortinar de diferentes odores (Hayflick, 1999); alterações ao nível da audição, como a presbiacusia - perda progressiva da audição neurossensorial por “degeneração ou a alterações nos receptores neuronais na cóclea, no oitavo nervo craniano (o nervo vestibulococlear) e no sistema nervoso central” (Resnick, 2011,p. 158); alterações ao nível da visão, a presbiopia - dificuldade de acomodação do cristalino associada à idade, resultando em dificuldade em focar objetos próximos (Berger, 1995). Ocorrem também alterações ao nível do tacto, devido a diminuição do número de receptores sensoriais (Sanz, 2002), aumentando o risco ao acidente em idades mais avançadas, como por exemplo queimaduras por fonte de calor não percebida atempadamente.

O sistema tegumentar (pele e seus anexos) desde muito cedo é afetado pelo processo de envelhecimento. Na pele, ocorre uma adelgaçamento da epiderme e uma lentificação do processo de queratinização (Franceschini, 1997). Surgem alterações ao nível das fibras elásticas, na elastina a rede elástica vertical fragmenta-se (Robert, 1995), diminui a gordura subcutânea (Eliopoulos, 2014). De acordo com Resnick (2011) a pele perde elasticidade, ocorrendo um enrugamento fino, surge uma diminuição dos vasos sanguíneos dérmicos, aumenta o risco de hemorragia devido aos vasos ficarem mais finos e frágeis (púrpura senil). Ao nível dos anexos, devido à diminuição da atividade mitótica da zona germinal do bolbo piloso, os pelos ficam mais finos e a sua renovação torna-se mais lenta (Sanz, 2002), tal verifica-se ao nível das axilas e da região pubiana de ambos os sexos, contudo ao nível dos pelos do nariz e dos ouvidos no sexo masculino verifica-se um aumento da sua espessura e tornam-se mais aparentes, enquanto no sexo feminino surge o crescimento de pelos faciais, principalmente após a menopausa (Wold, 2013). Os cabelos perdem coloração, as unhas crescem mais lentamente e ficam mais frágeis, surgindo estrias longitudinais (Sanz, 2002). As glândulas sudoríparas diminuem em número com a idade, e as remanescentes perdem capacidade para responder aquando de subidas de temperatura, desta forma os idosos correm maior risco de sofrerem de insolação (Hayflick, 1999). Também o número de glândulas sebáceas diminui, produzindo-se menos sebo, contribuindo para uma pele mais seca (Williams, 2020).

Ao nível do sistema endócrino, o envelhecimento acarreta uma diminuição da produção da triiodotironina (T_3) pela tiroide (Williams, 2020), pelo que a taxa metabólica basal vai reduzir-se com a idade. No sexo feminino a menopausa (cessação da menstruação) constitui uma fase do ciclo de vida, cuja idade média para a sua ocorrência se situa nos 51 anos (European Menopause and Andropause Society - EMAS, 2022). Esta decorre da diminuição da produção de estrogénios e progesterona, enquanto no sexo masculino, ocorre a andropausa, devido à queda de testosterona, ambos manifestados por um leque de sintomas (Wold, 2013).

Ao nível renal ocorre uma redução do número de nefrónios, que segundo Correia (2003), será heterogénea, afetando mais a região externa do córtex. De acordo com a mesma fonte, ocorre ainda um espessamento ao nível da membrana basal, podendo contribuir para uma redução da capacidade de filtração renal da pessoa idosa. Com a idade diminui a força contrátil do músculo do detrusor, bem como do esfíncter interno da bexiga (Sanz, 2002), diminui a capacidade vesical (Eliopoulos, 2014). No homem, a próstata sofre um aumento com o avançar da idade, podendo comprimir e estreitar a uretra, causando problemas na micção (Williams, 2020).

Também ao nível dos órgãos genitais surgem alterações com o avançar da idade. No sexo feminino as principais alterações estão associadas à menopausa, podendo ocorrer entre outras: uma redução da elasticidade dos grandes/pequenos lábios; um encurtamento da vagina; uma diminuição do tamanho e ereção do clitóris; uma menor lubrificação ao nível

vaginal; e uma diminuição do pelo pubiano (Munôz, & Montes, 2011). A mesma fonte destaca para o sexo masculino, as seguintes alterações: uma redução da qualidade do líquido seminal e da capacidade de fecundação; uma menor potência dos músculos ejaculadores, implicando uma redução da contrações orgâsmicas. Reduz-se a vasoconstricção genital, aumentado o tempo para conseguir-se uma ereção, bem como para conseguir ejacular, prolongando-se o coito. Estas alterações podem interferir negativamente na vivência da sexualidade, no entanto, segundo Sánchez e Ulacía (2005), poderá resultar daqui também algumas vantagens, como por exemplo a possibilidade de um maior sincronismo entre a fase de orgasmo do casal, entre outros.

Os profissionais da saúde devem estar capacitados na identificação das alterações associadas ao processo de envelhecimento natural, na sua diferenciação em relação as alterações associadas à doença aguda ou crónica, devendo, como nos cita Resnick (2011, p.158) “evitar atribuir prematuramente alguns achados à idade, quando eles são causados pela doença”. Cada idoso é único, pelo que as alterações decorrentes do processo de envelhecimento observadas “são específicas e únicas para cada pessoa” (Wold, 2013, p. 33), visando um cuidar sem estereotipar.

O ENVELHECIMENTO/MINIMIZAR OS EFEITOS – PROCURANDO POR TERAPIAS ANTIENVELHECIMENTO!

Com o objetivo de desacelerar o processo de envelhecimento, diversas intervenções têm sido propostas, fundamentadas no conhecimento crescente sobre os mecanismos biológicos que o determinam.

A alimentação e a suplementação são hoje consideradas ferramentas primordiais para desacelerar o processo de envelhecimento e promover a longevidade. A alimentação equilibrada, rica em vitaminas, minerais e compostos bioativos, tem sido apontada como fundamental para reduzir os danos oxidativos e manter a homeostase celular (Branco, 2021; Nunes, 2008; Wold, 2013). A suplementação nutricional ganhou relevância como um complemento à dieta que, devido a padrões alimentares inadequados ou ao declínio na qualidade dos alimentos é frequentemente insuficiente em nutrientes essenciais. Suplementos como polifenóis, ácidos gordos (ex. omega-3), coenzima Q10, vitaminas A, C, D, E, e compostos como resveratrol, ácido α-lipoico, L-Carnitina, curcuma e NADH, são amplamente utilizados por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e regenerativas (Challem, 2006). Estes compostos protegem a célula do dano celular e apoiam sistemas específicos do corpo, como o sistema imunitário, cardiovascular e neurológico.

A alimentação desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e da longevidade, sendo um dos aspectos mais determinantes no bem-estar ao longo da vida. Estudos realizados por Dan Buettner (2008), identificaram regiões conhecidas como Zonas Azuis, onde as pessoas vivem mais tempo e com melhor qualidade de vida, demonstrando que a dieta é uma das principais razões para a longevidade. De acordo com Buettner, os

habitantes destas regiões têm em comum uma alimentação rica em alimentos de origem vegetal, como legumes, frutas, cereais integrais, leguminosas e frutos secos, enquanto o consumo de carne e alimentos processados é reduzido (Buettnner, 2015). Este padrão alimentar, aliado a fatores genéticos e estilos de vida equilibrados, contribui para menores taxas de doenças crónicas e maior esperança de vida. Outra área de destaque é o microbioma humano, cuja modulação através de probióticos e prebióticos, relacionada com a alimentação, tem sido associada à promoção de um envelhecimento saudável, melhorando a função imunológica e reduzindo inflamações sistémicas (O'Toole & Jeffery, 2015). Os probióticos são microrganismos vivos, como bactérias e leveduras, que quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios ao metabolismo do indivíduo. Estudos indicam que probióticos específicos, como os do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem melhorar a digestão, fortalecer a barreira intestinal e reduzir inflamações crónicas de baixo grau associadas ao envelhecimento (Markowiak & Śliżewska, 2017). Por outro lado, os prebióticos, que são fibras alimentares não digeríveis, estimulam seletivamente o crescimento e a atividade dos microrganismos benéficos no intestino, potencializando os seus efeitos positivos. Experiências em ratos, nos finais dos anos trinta, demonstraram a importância da subalimentação na longevidade máxima (Belsky, 2001). Com base em pesquisas em animais, verificou-se que uma dieta rica em nutrientes, mas baixa em calorias, pode levar a um ponto de eficiência metabólica (Wolf, 2013). Para Jeckel-Neto e Cunha (2006) a restrição calórica que decorre da dieta está relacionada com a ativação de um grupo de genes denominado de SIR (Silent Information Regulator, em português denominado de Regulador de informação Silenciosa), cuja ação visa “controlar o grau de compactação de diferentes regiões da cromatina, inibindo ou facilitando a expressão de uma infinidade de genes” (p. 21).

Num artigo de revisão acerca do papel das sirtuínas no envelhecimento e em doenças relacionadas com a idade, Wątroba e Szukiewicz (2016) relevam o maior conhecimento e atenção que é agora atribuído a esse papel. Reconhece-se os efeitos benéficos e promotores da longevidade associados à restrição calórica, fruto da ativação das sirtuínas, enzimas (identificadas sete nos seres humanos, SIRT 1 a SIRT 7) com funções de relevo na regulação metabólica, na reparação do DNA, na estabilidade genómica, bem como na modulação de respostas inflamatórias, entre outras. No entanto, os autores questionam-se se poder-se-ão obter os mesmos efeitos através da indução da atividade das sirtuínas sem aplicação da restrição calórica. Grabowska et al. (2017) baseando-se nos numerosos estudos apresentados na literatura, destacam que as sirtuínas são apontadas como um instrumento importante na abordagem antienvelhecimento, como um regulador-chave do envelhecimento, contudo alertam que, sendo o processo de envelhecimento multifatorial e atendendo à complexidade do ser humano, a modulação do nível/atividade da sirtuína não poderia ser suficiente para a desaceleração do processo de envelhecimento.

De facto, temos assistido a um crescente desenvolvimento de estudos na procura de candidatos promissores para terapias anti-envelhecimento, assentes na melhor evidência científica disponível. Um dos candidatos estudado foi o resveratrol (composto natural encontrado em alimentos como as uvas e os frutos silvestres, para além de outros). Ungurianu et al (2023), com base numa revisão da literatura acerca dos efeitos do resveratrol sobre a expressão e atividade das sirtuínas, no qual integraram para além de artigos publicados entre 2015 e 2022, alguns estudos pertinentes mais antigos, verificaram que o mesmo tem atraído grande interesse, decorrente do seu potencial na modulação da atividade das sirtuínas, especialmente da SIRT1, com reconhecidas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, e de proteção em doenças (neurodegenerativas, cardiovasculares e metabólicas), imitando os efeitos benéficos associados à restrição calórica, sendo considerado um candidato promissor para terapias anti-envelhecimento. Os autores do estudo alertam nas suas limitações que a maioria dos estudos *in vitro* e pré-clínico se centraram na SIRT1, fruto da escassez de estudos sobre outras isoformas de sirtuínas.

Num artigo elaborado por Verhaegen et al. (2022) intitulado “O stress oxidativo em relação ao envelhecimento e ao exercício”, salienta-se nas suas principais conclusões que, quer a restrição calórica, quer o exercício físico, parecem constituir terapias promissoras para a melhoria do estado de stress oxidativo, contudo será necessário desenvolver mais investigação para explorar as possibilidades, bem como as respetivas vantagens e desvantagens. Para os autores a melhoria da compreensão da influência do exercício sobre o stress oxidativo permitirá a criação de melhores programas de treino promotores do envelhecimento saudável.

López-Otín et al. (2023) salientam que o envelhecimento não é reconhecido como um alvo para o desenvolvimento de medicamentos/tratamentos, pelo que o enfoque dos primeiros ensaios clínicos que avaliam as intervenções anti-envelhecimento direciona-se para a prevenção das doenças associadas à idade, ou para a minimização do seu impacto, em vez de direcionar-se diretamente para o envelhecimento, no entanto, o incremento do conhecimento acerca das causas do envelhecimento permitirá o desenvolvimento de intervenções eficazes que aumentem a longevidade saudável. Também a Federação do Medicamento Americana (FDA) considera que, embora existam avanços em estudos clínicos para agentes direcionados ao envelhecimento, nenhum medicamento foi ainda aprovado oficialmente para tratar o envelhecimento como uma condição médica específica, sendo necessária evidência mais robusta para validar a eficácia e a segurança destas terapêuticas (FDA, 2023).

Um exemplo do que pode vir a ser um agente terapêutico com potencial anti-envelhecimento é o NADH (nicotinamida adenina dinucleótido), uma molécula associada ao metabolismo energético e aos processos de reparação celular (Moskalev et al., 2022). Apesar do entusiasmo científico à volta deste composto, a sua utilização ainda não é aceite na prática clínica como uma intervenção anti-envelhecimento. Na pesquisa de importantes

alvos terapêuticos destacam-se outras moléculas como a rapamicina, a metformina e os inibidores da senescência celular, que têm demonstrado potencial em modelos pré-clínicos para retardar o envelhecimento (Kaeberlein, 2021; López-Otín et al., 2016; Moskalev et al., 2022; Partridge et al., 2020). As moléculas mencionadas têm sido investigadas no contexto de doenças metabólicas associadas à idade, como a diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Estas partilham mecanismos moleculares relacionados com o envelhecimento celular e a inflamação crónica de baixo grau (Kennedy et al., 2021).

Além da alimentação, suplementação e exercício físico, várias outras terapias anti-envelhecimento têm conquistado relevo nos últimos anos, explorando abordagens regenerativas. Neste grupo de intervenções “anti-aging”, destaca-se a utilização de células estaminais e exossomas como ferramentas promissoras para regenerar e/ou rejuvenescer os tecidos (Álvarez-Viejo, 2020; Gupta et al., 2021). As células estaminais apresentam uma capacidade de autorrenovação e diferenciação em diferentes tipos celulares sem igual no espaço celular e têm sido amplamente estudadas na regeneração de tecidos danificados ou envelhecidos e no tratamento de doenças degenerativas, como a osteoartrite, lesões na espinha medula e doenças neurodegenerativas (Sánchez-Sánchez et al., 2023). Recentemente, novas técnicas têm aperfeiçoado a eficácia do uso de células estaminais, com o uso de biomateriais para transporte mais eficiente e a aplicação de células pluripotentes induzidas (iPSC) devido à sua flexibilidade e baixo risco de rejeição imunológica (Gupta et al., 2021).

Por outro lado, os exossomas, pequenas vesículas extracelulares libertadas pelas células, desempenham um papel fundamental na comunicação intercelular (Zhang et al., 2022). Estas vesículas contêm proteínas, lípidos e RNA que modulam processos biológicos. As suas funções incluem reparação tecidual, redução de inflamações e aplicações na medicina estética. O uso destas partículas tem demonstrado benefícios na regeneração da pele, melhorando a sua qualidade e reduzindo marcas visíveis do envelhecimento (Luz-Crawford et al., 2021).

A terapia com luz, também conhecida como fotobiomodulação, tem emergido como uma abordagem promissora na regeneração de tecidos e em tratamentos anti-envelhecimento. Esta técnica utiliza comprimentos de onda específicos de luz para estimular processos biológicos que promovem a reparação celular e a produção de colagénio, contribuindo para a melhoria da aparência da pele e para a aceleração da cicatrização de feridas (Sociedade Brasileira de Dermatologia - SBD, 2007). A luz vermelha é particularmente eficaz neste contexto, penetrando nas camadas mais profundas da pele, estimulando a atividade mitocondrial, resultando num aumento da produção de ATP, essencial para a regeneração e cura celular, além de reduzir inflamações e de melhorar a vascularização (Umino & Denda, 2023). Além dos benefícios estéticos, a terapia com luz tem demonstrado potencial terapêutico em diversas condições médicas. Estudos

indicam que a fotobiomodulação pode auxiliar na redução de dores e inflamações, acelerando a cicatrização de tecidos danificados (Freitas, 2022). Também a aplicação de LEDs de baixa potência em tratamentos faciais, corporais e do couro cabeludo tem mostrado eficácia na estimulação das camadas mais profundas da pele, melhorando a sua qualidade e promovendo a regeneração tecidual (Honorato, 2019). O campo das terapias anti-envelhecimento continua a expandir-se com a “edição genética”, através da tecnologia CRISPR-Cas9. Esta tecnologia está a ser utilizada para reparar mutações associadas ao envelhecimento e otimizar a expressão genética (Doudna & Charpentier, 2020). Além desta técnica, a nanotecnologia surge como uma ferramenta promissora para a administração dirigida de compostos bioativos e terapias celulares, melhorando a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais nestes tratamentos (Santos et al., 2022).

Muitas destas intervenções abrem novas possibilidades para a promoção da longevidade; contudo, a maioria ainda se encontra na fase experimental, evidenciando diversas limitações que dificultam a sua aplicação prática.

CONCLUSÃO

O envelhecimento que se inicia a partir da conceção do ser humano, acarreta alterações biopsicossociais, contribuindo para a diminuição da capacidade de adaptação ao meio, bem como para a maior vulnerabilidade às patologias, principalmente em idades mais avançadas, contudo salienta-se que este é um processo, que apesar de universal, é também individual e heterogéneo, pelo que cada indivíduo pode percecionar e lidar com as mesmas de forma distinta.

Existem imensas teorias que procuram explicar o processo de envelhecimento biológico, pelo que para facilitar a sua compreensão foram classificadas de acordo com alguns critérios em comum, como por exemplo: estocásticas e não estocásticas. A primeira integra as demais teorias que consideram que o envelhecimento decorre do dano, alterações/lesões aleatórias, que se vão acumulando e levam ao desgaste, enquanto a segunda integra as teorias que consideram o envelhecimento como algo que já está pré-determinado (programado). A literatura é unânime em salientar que nenhuma teoria consegue explicar por si só o processo de envelhecimento. A multiplicidade de mecanismos parece evidenciar que o envelhecimento é resultado de uma interação complexa entre genética, metabolismo, ambiente e sistema imunitário. Portanto, as estratégias para desacelerar o envelhecimento devem reconhecer essa heterogeneidade, abordando simultaneamente as diferentes causas subjacentes ao nível celular e sistémico. Isso implica intervenções direcionadas que combinem a preservação da integridade genética, a minimização do stress oxidativo e a promoção de um ambiente metabólico favorável, de modo a prolongar a funcionalidade e a saúde celular em diferentes contextos.

Apesar de toda a complexidade dos mecanismos de envelhecimento que abordamos neste capítulo, estudos recentes demonstram que, ao nível molecular, os diversos mecanismos partilham vias metabólicas e fatores comuns, os quais podem representar verdadeiros “pontos de convergência”. Estes resultados são encorajadores, sugerindo que, no futuro, as intervenções anti-envelhecimento poderão ser direcionadas a esses potenciais alvos terapêuticos. De forma notável, o exemplo das sirtuínas, ilustra como uma única família de proteínas pode exercer um papel central na regulação de múltiplos mecanismos moleculares implicados no processo de envelhecimento.

O avanço da ciência e da tecnologia tem possibilitado o desenvolvimento de terapias inovadoras direcionadas ao anti-envelhecimento. A combinação de estratégias como uma dieta adequada, suplementação nutricional, exercício físico e terapias emergentes apresenta-se como uma abordagem integrada para promover a longevidade e minimizar os efeitos do envelhecimento. Este conhecimento sobre as intervenções anti-envelhecimento, deve fazer parte de uma literacia fundamental que capacite cada pessoa a tomar decisões informadas e a adotar práticas que promovam a longevidade saudável.

Por fim, a formação no cuidado gerontogeriátrico deve priorizar a identificação adequada das alterações biopsicossociais com base em evidência científica. Tal formação permitirá o desenvolvimento de competências que promovam um envelhecimento saudável, combatam estereótipos e respeitem a individualidade de cada pessoa, assegurando cuidados que valorizem a qualidade de vida em todas as suas dimensões.

REFERÊNCIAS

- Almeida, M.L. (1999). Crenças acerca do envelhecimento humano. *Revista Referência*, 3, 7-14.
- Álvarez-Viejo, M. (2020). Applications of mesenchymal stem cells in aging and regenerative medicine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 195.
- Belsky, J. (2001). *Psicología del envejecimiento* (Roc Filella, Trad.). Thomson Editores Spain. (Trabalho original publicado em 1999)
- Berger, L. (1995). Aspectos Biológicos do Envelhecimento. In L. Berger & Mailloux-Poireier, D. (eds). *Pessoas idosas – uma abordagem global* (M.A. Madeira, F.A. Silva, L. Abecasis, N.C. Rosa, Trads.). Lusodidacta. (Trabalho original publicado em 1993)
- Biorender (2024). *Hallmarks of Ageing* [Imagem criada por Estelle Du Plooy]. Biorender. <https://www.biorender.com/template/hallmarks-of-ageing>
- Birren, J., & Schroots, J. (1996). History, concepts, and theory in the psychology of aging. In J. Birren & K.W. Schaie (eds.), *Handbook of the psychology of aging* (4.^a ed.). Academic Press.
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Telomeres and aging: The long and short of it. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16 (10), 678–690. <https://doi.org/10.1038/nrm4043>
- Botelho, A. (2019). Pessoa em Processo de Envelhecimento. In M. Carrageta (ed.), *A geriatria e gerontologia no século XXI: da clínica à integração, participação social e cuidados globais às pessoas idosas*. Sociedade Portuguesa de Geriatria e Gerontologia.

Buettner, D. (2008). *The Blue Zones: Lessons for Living Longer from the People Who've Lived the Longest*. National Geographic Society.

Buettner, D. (2015). *The Blue Zones Solution: Eating and Living Like the World's Healthiest People*. National Geographic Society.

Branco, T. (2021). *Anti-Inflamação: Reduza a inflamação para perder peso e ganhar saúde*. Lua de papel.

Brown, G. A. (2006). A importância Funcional Dos Telómeros e da Telomerase. In E.V. Freitas, L. Py, F.A.X. Cançado, J. Doll, & M. L. Gorzoni (eds.), *Tratado de Geriatria e Gerontologia* (2.ª ed.). Editora Guanabara Koogan S.A. (Trabalho original publicado em 1999).

Challem, J. (2006). *Feed your genes right: Eat to turn off disease-causing genes and slow down aging*. Wiley.

Cohen, M. (2001a). Considerações Cardiológicas no Idoso. In T. L. Kauffmanni (ed.), *Manual de Reabilitação Geriátrica* (J. E. Ferreira de Figueiredo & T. L. de Azevedo Hennemann, Trads.). Editora Guanabara Koogan S.A. (Trabalho original publicado em 1999).

Cohen, M. (2001b). Considerações Pulmonares na Terceira Idade. In T. L. Kauffmanni (ed.), *Manual de Reabilitação Geriátrica*. (J. E. Ferreira de Figueiredo & T. L. de Azevedo Hennemann, Trads.). Editora Guanabara Koogan S. (Trabalho original publicado em 1999).

Correia, J. M. (2003). *Introdução à Gerontologia*. Universidade Aberta.

De Giorgio, R., Ruggeri, E., Stanghellini, V., Eusebi, L. H., Bazzoli, F., & Chiarioni, G. (2015). Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC gastroenterology*, 15, 130. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0366-3>

Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2020). The new frontier of genome editing with CRISPR-Cas9. *Science*, 368 (6494), 1079–1086. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4470>

Eliopoulos, C. (2014). *Enfermería Gerontológica* (8.ª ed, B.A.L. Mendoza, J.R.P. Martínez, E.U. Farcug, & M.R.M. Rangel, Trads.). Wolters Kluwer Health España, S.A. (Trabalho original publicado em 2013).

European Menopause and Andropause Society [EMAS] (2022). *Menopause: definitions and terms*. <https://emas-online.org/wp-content/uploads/2022/05/Menopause-definitions-and-terms.pdf>

Fernández-Ballesteros, R. (2000). Gerontología Social. Una Introducción. In R. Fernández-Ballesteros (ed.), *Gerontología Social*. Ediciones Pirámide.

Food and Drug Administration [FDA] (2023). Aging and anti-aging research: Current perspectives. *Food and Drug Administration Report*. Disponível em <https://www.fda.gov>

Franceschini, P. (1997). *A pele e o seu envelhecimento* (F. Oliveira, Trad.). Instituto Piaget (Trabalho original publicado em 1994).

Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14 (10), 576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

Freitas, J., Silva, M., & Santos, P. (2022). Efeitos da luz natural na saúde humana: Uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Saúde e Ambiente*, 25 (3), 45–60.

Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18 (4), 447–476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>

Gupta, P. K., Chullikana, A., Parakh, R., et al. (2021). Mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair and regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 596.

Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25(3), 585–621. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6) <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142422>

Hayflick, L. (1999). *Cómo y po qué envejecemos* (A. Martínez Riu, Trad.). Herder (Trabalho original publicado em 1994).

He, S., & Sharpless, N. E. (2017). Senescence in health and disease. *Cell*, 169(6), 1000–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015>

Hipp, M. S., Kasturi, P., & Hartl, F. U. (2019). The proteostasis network and its decline in ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(7), 421–435. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0101-y>

Honorato Vieira, A. (2019). Os efeitos fisiológicos do LED vermelho no tegumento. *Revista Científica de Estética e Cosmética*, 2 (1), 22–30.

Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics*, 19 (6), 371–384.

Ilie, O., Ciobica, A., Riga, S., Dhunna, N., McKenna, J., Mavroudis, I., Doroftei, B., Ciobanu, A., & Riga, D. (2020). Mini-Review on Lipofuscin and Aging: Focusing on The Molecular Interface, The Biological Recycling Mechanism, Oxidative Stress, and The Gut-Brain Axis Functionality. *Medicina*, 56 (11), 626. <https://doi.org/10.3390/medicina56110626>

Jacob, L. (2019). Fatores para a melhoria da Qualidade de Vida dos Seniores. In M. Carrageta, *A geriatria e gerontologia no século XXI: da clínica à integração, participação social e cuidados globais às pessoas idosas*. Sociedade Portuguesa de Geriatria e Gerontologia.

Jeckel-Neto, E. A., & Cunha, G. L. (2006). Teorias Biológicas do Envelhecimento. In E.V. Freitas, L. Py, F.A.X. Cançado, J. Doll, & M. L. Gorzoni (eds.), *Tratado de Geriatria e Gerontologia* (2.ª ed.). Editora Guanabara.

Kaeberlein, M. (2021). The biology of aging: Why our bodies grow old. *Annual Review of Biomedical Data Science*, 4 (1), 41–65.

Kennedy, B. K., Lamming, D. W., & Sabatini, D. M. (2021). Nutrient signaling in aging and metabolic regulation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22 (1), 39–55. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00308-8>

Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 26 (4), 239–257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>

Kirkwood, T.B.L. (2005). Understanding the Odd Science of Aging. *Cell*, 120, 437-447. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027>

Lamming, D. W., Ye, L., & Sabatini, D. M. (2013). Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 980–989. <https://doi.org/10.1172/JCI64099>

Lans, H., & Vermeulen, W. (2021). Nucleotide excision repair in the context of chromatin. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22 (9), 621–639. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00348-0>

Lima, M. P. (2010). *Envelhecimento (s) - Estado da arte*. Imprensa da Universidade de Coimbra.

Lindahl, T. (1993). Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, 362(6422), 709–715. <https://doi.org/10.1038/362709a0>

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186 (2), 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>

López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M. P., Madeo, F., & Kroemer, G. (2016). Metabolic Control of Longevity. *Cell*, 166(4), 802–821. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.031>

Luz-Crawford, P., Tejedor, G., & Carrión, F. (2021). The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in aging. *Stem Cell Research & Therapy*, 12 (1), 56.

Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9 (9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>

Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell*, 147 (4), 728–741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>

Moreno-García, A., Kun, A., Calero, O., Medina, M., & Calero, M. (2018). An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 464. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464>

Moskalev, A., Aliper, A., & Zhavoronkov, A. (2022). Anti-aging interventions: From compounds to drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 43(10), 819–836.

Munoz, M.J., & Montes, A.C. (2011). La sexualidad y afectividad em las personas mayores. In C. Orrio (Coord.), *Enfermería de la persona mayor*. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A.

Nascimento de Souza, T. J., Bezerra da Silva, J. J. ., & Santos Lins, A. E. . (2020). Percepção de idosos sobre o envelhecimento em um projeto extensionista. *Revista Remecs - Revista Multidisciplinar De Estudos Científicos Em Saúde*, 5 (8), 29–39. <https://doi.org/10.24281/rremecs2020.5.8.29-39>

Novoa, J.M. L., Bouza, J., Núñez, J.F.M. (2005). Biología del envejecimiento. In J. Núñez (ed.), *Geriatría desde el principio* (2.ª ed.). Editorial Glosa, S. L.

Nunes, B. (2008). *Envelhecer com saúde – Guia para melhorar a sua saúde física e psíquica*. Lidel - Edições Técnicas, Lda.

Oliveira, C.R., & Pinto, A. M. (2014). Biologia e Fisiopatologia do Envelhecimento. In M. T. Veríssimo (ed.), *Geriatría Fundamental - Saber e Praticar*. Lidel - Edições Técnicas, Lda.

O'Toole, P. W., & Jeffery, I. B. (2015). Gut microbiota and aging. *Science*, 350 (6265), 1214–1215. <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>

Partridge, L., Fuentealba, M., & Kennedy, B. K. (2020). The quest to slow ageing through drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19 (8), 575–590

Phinney, D. G., & Pittenger, M. F. (2017). Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. *Stem Cells*, 35 (4), 851–858. <https://doi.org/10.1002/stem.2575>

Pinto, M. M. (2001). O fenómeno da longevidade. In A. Pinto (ed.), *Envelhecer vivendo*. Editora Quarteto.

Roach, S. (2003). *Introdução à Enfermagem Gerontológica* (I. Evangelista Cabral & M. T. Luz Lisboa, Trads.). Editora Guanabara Koogan Ltda. (Trabalho original publicado em 2001).

Resnick, B. (2011). O Paciente Idoso Criticamente Doente. In P. Morton e D. Fontaine (ed.), *Cuidados Críticos de Enfermagem*. Editora Guanabara Koogan Ltda.

- Robert, L. (1995). *O envelhecimento* (F. Oliveira, Trad.). Instituto Piaget (Trabalho original publicado em 1994).
- Rodrigues, M. de S., & Galvão, I. M. (2017). Aspectos fisiopatológicos do reflexo da tosse: uma revisão de literatura. *Revista De Medicina*, 96 (3), 172-176. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v96i3p172-176>
- Rossi, D. J., Jamieson, C. H., & Weissman, I. L. (2008). *Stem cells and the pathways to aging and cancer. Cell*, 132 (4), 681–696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.036>
- Saldanha, H. (2009). *Bem Viver para Bem Envelhecer. Um desafio à Gerontologia e à Geriatria*. Lidel - Edições Técnicas, Lda.
- Sánchez, F.L., & Ulacia, J. C. (2005). *Sexualidad en la Vejez* (2.ª ed.). Ediciones Pirámide.
- Sánchez-Sánchez, R., Riordan, N. H., & Acosta, J. (2023). Current advances in stem cell therapies for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*, 20 (1), 12–28.
- Santos, R. M., Silva, A. S., & Costa, M. S. (2022). Nanotechnology in anti-aging medicine: Current advances and challenges. *Journal of Advanced Biomedical Research*, 12 (3), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.jabrabr.2022.06.005>
- Sanz, L. M. G. (2002). *Manual de Gerontología*. Ariel Ciencias Médicas.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia [SBD] (2007). Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação de casos clínicos brasileiros. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82 (5), 391–407.
- Soenen, S., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2016). The ageing gastrointestinal tract. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 19 (1), 12–18. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>
- Strait, J. B., & Lakatta, E. G. (2012). Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart failure clinics*, 8 (1), 143–164. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>
- Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell*, 61(5), 654–666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>
- Umino, Y., & Denda, M. (2023). Effect of red light on epidermal proliferation and mitochondrial activity. *Skin Research and Technology*, 29 (9), e13447. <https://doi.org/10.1111/srt.13447>
- Ungurianu, A., Zanfirescu, A., & Margină, D. (2023). Sirtuins, resveratrol and the intertwining cellular pathways connecting them. *Ageing research reviews*, 88, 101936. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101936>
- Vega, J., & Bueno, B. (2000). *Desarrollo Adulto y Envejecimiento*. Editorial síntesis, S.A.
- Verhaegen, D., Smits, K., Osório, N., & Caseiro, A. (2022). Oxidative Stress in Relation to Aging and Exercise. *Encyclopedia*, 2 (3), 1545-1558. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2030105>
- Wątroba, M., & Szukiewicz, D. (2016). The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Advances in medical sciences*, 61 (1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.003>
- Williams, P. (2020). *Enfermería Geriátrica* (7ª ed., Elsevier España, Trad.). Elsevier. (Trabalho original publicado em 2019).
- Wold, G. H. (2013). *Enfermagem Gerontológica* (5ª ed., A. Correa et al., Trad.). Elsevier Editora Ltda. (Trabalho original publicado em 2012).
- Zhang, Y., Liu, Y., & Li, W. (2022). Exosomes and their potential as novel biomarkers and therapeutic agents in dermatology. *Journal of Dermatological Science*, 105 (3), 182–190.