

Ageing – From pathophysiology to therapeutics. A review

Envelhecimento – dos processos fisiopatológicos à terapêutica . Revisão

Ana Catarina Parreirão, Luís Monteiro Rodrigues,

CBIOS - Experimental Dermatology Unit, Fac. Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona,
Lisbon, Portugal & Lab. of Experimental Physiology, Fac. Farmácia Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal
Universidade Lusófona, Campo Grande 376, 1649 024 Lisboa, PORTUGAL
E-mail: catarina_parreirao@hotmail.com

Abstract

The human ageing process has been studied in multiple perspectives, and the scientific advances prolonging life expectancy resulted as quite remarkable.

Over the years, changes occur in human body, and we become more susceptible to develop diseases, eventually anticipating death. The world population is getting old and the co-morbidities are increasing in the elderly, limiting their quality of life.

Several theories were developed to explain why we grow old, such as the free radicals and the neuro-endocrine theories. The main consequence of the ageing process seems to be the homeostasis modifications, resulting from neuro-endocrine disregulation, impacting all human body systems.

This review intends to resume the most recent concepts and finding on ageing pathophysiology, including pharmacokinetic and pharmacodynamical changes, that justify a special care when dealing with the elderly therapeutics.

Keywords: Ageing, Pathophysiology, Elderly, Therapeutics.

Resumo

O processo de envelhecimento humano tem vindo a ser estudado em múltiplas perspectivas, e os avanços científicos no prolongamento da esperança de vida têm sido notáveis.

Com o passar dos anos ocorrem alterações que nos tornam mais susceptíveis a doença, antecipando a morte. A população está cada vez mais envelhecida e as co-morbilidades dos idosos são muito abundantes, reduzindo a sua qualidade de vida.

Diversas teorias, onde se destacam a teoria dos radicais livres e a teoria neuro-endócrina, têm vindo a ser desenvolvidas para explicar o envelhecimento nomeadamente. A principal consequência do processo de envelhecimento parece ser a alteração da homeostasia, resultante da progressiva desregulação neuro-hormonal que se reflecte em todos os sistemas corporais.

A presente revisão pretende sistematizar os conceitos mais actuais acerca da fisiopatologia do envelhecimento, incluindo ainda o impacto do processo sobre os comportamentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos na base dos quais a farmacoterapêutica no idoso ganha especial particularidade.

Palavras-chave: Envelhecimento, Fisiopatologia, Idoso, Terapêutica.

Introduction

Ageing is characterized by a progressive decline in the stress response, which follows homeostasis deregulation, increasing the risk of disease^[1-3]. It is an inter-individual process, since changes occur in different ways among individuals, but it's also an intra-individual process since changes happen at different rates in each organ. Death is the ultimate natural expression of the process.^[1-3]

The world population is ageing fast, and Western Europe is where we can find the largest percentage of old people^[4] (Table 1). The human life span represents one of the biggest expressions of the scientific process, but in the other hand, it also rises some specific health issues. It is very important to know more about the mechanisms leading to ageing in order to optimize the health professionals interventions, aiming to achieve better and longer life for all^[5].

Introdução

O envelhecimento caracteriza-se pelo declínio progressivo da capacidade de resposta ao stress, consequência de uma desregulação homeostática, implicando o aumento da probabilidade de doença^[1-3]. É um processo inter-individual, uma vez que ocorre de forma diferente entre indivíduos do mesmo género, e intra-individual, pois as alterações diferem consoante o órgão em questão^[1-3], sendo a morte a expressão natural do processo.

A população mundial está a envelhecer a um ritmo sem precedentes, sendo a Europa Ocidental a região com maior percentagem de população idosa^[4] (tabela 1). Por um lado a longevidade humana representa uma das expressões do progresso científico, mas, por outro, o envelhecimento acarreta problemas específicos em termos de saúde pública, pelo que o conhecimento aprofundado dos mecanismos que conduzem às alterações características do envelhecimento é fundamental, de forma a otimizar a intervenção dos profissionais de saúde, possibilitando uma melhoria da qualidade e da esperança de vida.^[5]

Table 1- Percentage of aged populations over the world in 2008, 2020, and 2040 (adapted from Ref.4)

Tabela 1 - Percentagem de população idosa por região mundial nos anos de 2008, 2020 e 2040. (adaptada da Ref.4)

Ano / Year	Idade / Age > 65 Anos	Idade / Age > 75 Anos	Idade / Age > 80 Anos
África			
2008	4.9	1.6	0.7
2020	6.7	2.2	1.1
2040	12.8	5.0	2.5
Ásia			
2008	6.8	2.4	1.1
2020	9.3	3.3	1.7
2040	16.2	6.8	3.7
Europa de Leste / Eastern Europe			
2008	14.5	6.0	3.0
2020	17.3	6.9	4.3
2040	24.4	12.6	7.8
Europa Ocidental / Western Europe			
2008	17.8	8.5	4.9
2020	20.9	10.1	6.2
2040	28.1	15.0	9.3
América do Norte / North America			
2008	12.8	6.2	3.6
2020	16.5	6.9	4.0
2040	20.8	11.6	7.3
Oceânia / Oceania			
2008	10.8	4.9	2.9
2020	13.7	5.7	3.3
2040	18.5	9.1	5.5

The present review was designed under the view of health professionals, considering the main factors to attend when dealing with a geriatric patient. It is essential to know the main structural and functional changes occurring over the years, and to understand the related mechanisms.

Ageing Theories

The ageing process is multifactorial, meaning that it does not result from one single cause, since several processes interact and act at different levels of functional organization.^[3]

Evolutionary theories stand that ageing results from the natural selection force decline. When reproductive capacity is overpassed and the individual is unable to reproduce, his body loses function simple because his main goal as a member of the human specie was accomplished.^[3]

Molecular theories are based in genetics regulation, suggesting that the degeneration from gene expression modification. A recent study states that the life span is related to the individual's genetics, probably at one of the locus of chromosome 4 that seems to promote longevity.^[3]

The cellular degradation theory basically says that the cellular division ability is programmed, e.g., after a determined number of divisions, a cell grows old and dies. It is though that telomeres reduction may contribute to cell degeneration progression. After a limited number of divisions, cells becomes refractory to the mitogenic stimulation.^[3,4]

The free radical theory is one of the most well studied theories, regarding free oxygen radicals as the primary responsible for human ageing. Figure 1 shows how these molecules interact with the human body and respective consequences.^[7]

O presente artigo de revisão foi concebido na perspectiva dos profissionais de saúde tendo em especial conta os principais aspectos a que devem atender quando em presença de um doente geriátrico. Para tal é essencial a compreensão das alterações estruturais e funcionais que ocorrem com o passar dos anos, assim como os mecanismos subjacentes às respectivas alterações.

Teorias do Envelhecimento

O processo de envelhecimento é multifactorial, não resultando de uma causa única, significando que vários processos interagem entre si, e actuam a vários níveis da organização funcional.^[3]

As teorias evolucionárias defendem que o envelhecimento resulta do declínio na força de selecção natural. A partir do momento em que é ultrapassada a fase reprodutiva de um indivíduo, o seu organismo degrada-se, pois o seu objectivo enquanto ser vivo foi atingido.^[3]

As teorias moleculares baseiam-se na regulação genética, sugerindo que a degeneração resulta de alterações na expressão dos genes. Um estudo recente defende que a duração da vida está relacionada com a genética de um indivíduo, tendo sido identificados genes em um dos locus do cromossoma 4 que parecem promover a longevidade.^[3]

A teoria da degradação celular afirma que a capacidade de divisão de uma célula é programada, isto é, após se dividir um determinado número de vezes entra em senescência celular e morre. Pensa-se que a diminuição do tamanho dos telómeros que ocorre em cada divisão celular pode contribuir para a degeneração progressiva da célula ao longo do tempo. Após um número finito de divisões, as células tornam-se refractárias à estimulação mitogénica.^[3,4]

A teoria dos radicais livres é uma das mais bem estudadas actualmente, e assenta no facto dos radicais livres de oxigénio serem os responsáveis pelo envelhecimento do organismo. A figura 1 ilustra de que forma estas moléculas exercem a sua função no organismo e quais as suas consequências.^[7]

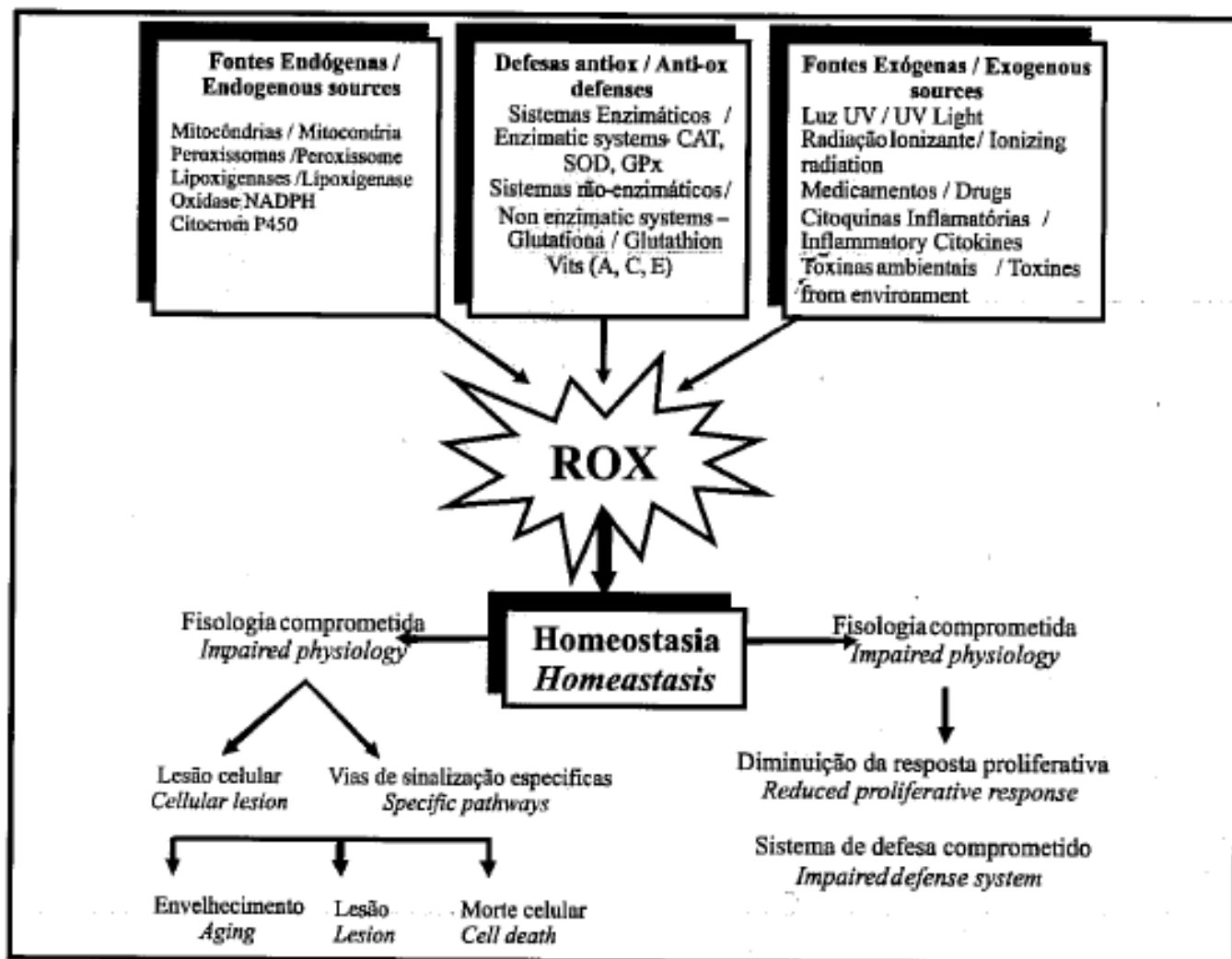


Figure 1- Oxygen Free Radicals action mechanism. Oxidative stress may result from endogenous or exogenous agents. Oxygen reactive species are unstable molecules but with long life spans. The body has different ways to neutralize these radicals. However when the ROX production increases, the system cannot effectively eliminate them. The free form will react with lipids and DNA changing its molecular structure, promoting lesion. Other specific signaling pathways are also activated, namely inflammatory factors which are in the very basis of aging. (adaptado da ref. 7)

ROX – free oxygen radicals and related oxidative reactions.

Figura 1 - Mecanismo de ação dos radicais livres de oxigénio. O stress oxidativo pode resultar da ação de agentes endógenos ou exógenos. As espécies reactivas de oxigénio são moléculas instáveis e com um tempo de vida prolongado. O organismo possui ferramentas capazes de neutralizar estes radicais. No entanto, quando a produção de ROX está aumentada, o sistema não consegue eliminá-los de forma eficaz. Na forma livre, vão reagir com proteínas, lipídios e DNA, alterando a sua estrutura molecular, e causando lesão. São também activadas vias de sinalização específicas, nomeadamente factores inflamatórios, que estão na base do processo de envelhecimento (adaptada da ref. 7).

ROX – radicais livres de oxigénio e reacções oxidativas relacionadas

Modifications of homeostatic control

Homeostasis is defined as the ability to maintain the internal conditions in a suitable steady state, even when changes caused by external or internal factors, occur⁽⁸⁾

The neuro-endocrine system is the key element in homeostatic regulation⁽⁹⁾. Ageing not only contributes

Modificações do controlo homeostático

A homeostasia define-se como a capacidade de manutenção de condições internas constantes, mesmo perante alterações induzidas por agentes externos ou internos.⁽⁸⁾

O sistema neuro-endócrino é o elemento principal da regulação homeostática.⁽⁹⁾

to decrease hormonal production, but also to reduce hormone receptors in target cells.^[9]

The hypothalamic-pituitary axis is the main integrated regulator in human body. One of his most important functions is to verify the physiological adjustments needed to maintain internal homeostasis, regardless the environment. Throughout life, the continuous exposure to stressing factors, reduce or weaken the ability of human body to adapt and cause "adaptation diseases" and eventually, death^[9]. As shown in Table 2, glands change their hormone production with ageing, contributing to the physiological changes that characterize the geriatric population.^[9]

O envelhecimento contribui não só para uma diminuição da produção hormonal, como também para uma redução do número de receptores hormonais nas células alvo^[9]

O eixo hipotalâmico-hipofisário é o principal regulador integrado do corpo humano. Uma das suas principais funções é verificar os ajustes fisiológicos necessários para a prevenção da manutenção da homeostasia interna, independentemente das alterações do meio ambiente. Ao longo da vida, a contínua exposição a agentes de stress desgastam ou enfraquecem a capacidade de adaptação do organismo e originam as "doenças de adaptação" e por fim, a morte.^[9] Como se pode observar pela tabela 2, as glândulas alteram a sua produção hormonal com o envelhecimento, o que contribui para as alterações fisiológicas características da população geriátrica^[9].

Table 2 - Hormonal changes occurring in the elderly
Tabela 2 - Modificações hormonais características da população geriátrica.

Local	Hormone	Modificação	Impacto
Hypophysis	Hormone	Modification	Impact
Hipófise	GH	↓	↑ massa gorda, ↓ diminuição da massa muscular e óssea e da renovação celular, percepção sensorial e regulação térmica. ↑ Fat mass, ↓ Muscle, bone and cellular renewal, sensorial perception and thermoregulation
Adrenal Medulla	Epinefrina e Norepinefrina	↓	Resposta ao stress comprometida
	Epinefrine and Norepinefrine		Impaired response to stress
Adrenal cortex	Aldosterona	↓	↓ retenção de sódio e hipotensão ortostática
	Aldosterone		↓ sodium retention and orthostatic hypotension
	Cortisol	↓	Neurodegeneração e Alterações da regulação da pressão arterial depressão imunitária e da resposta do stress Neurodegeneration, and changes in blood pressure regulation Immological depression and impaired response to stress
Tiróide	T3	↓	↓ metabolismo basal
Tyroid			↓ basal metabolism
Pancreoide	PTH	↑	↑ Libertação do cálcio do osso
Pancreas	Insulina	↓ Receptores e sensibilidade das células	Hiperglicémia - Diabetes tipo 2
	Insulin	↓ Receptors and ? cells sensitivity	↑ saciedade
	Glucagon	↑	Hiperglicémia
			Hypertension
Ovário	Estradiol	↓	↓ libido
	Progesterone	↓	Instabilidade vasomotora
Ovary	Progesterone		Vasomotor instability
	FSH	↑	depressão, alterações do sono, ↓ massa óssea e muscular, alterações cutâneas ↑ risco de doença cardiovascular
			Depression, sleep disturb, ↓ bone and muscular mass, cutaneous changes ↑ risk of cardiovascular disease
Testículo	Testosterona	↓	↓ libido
Testicle	Testosterone		

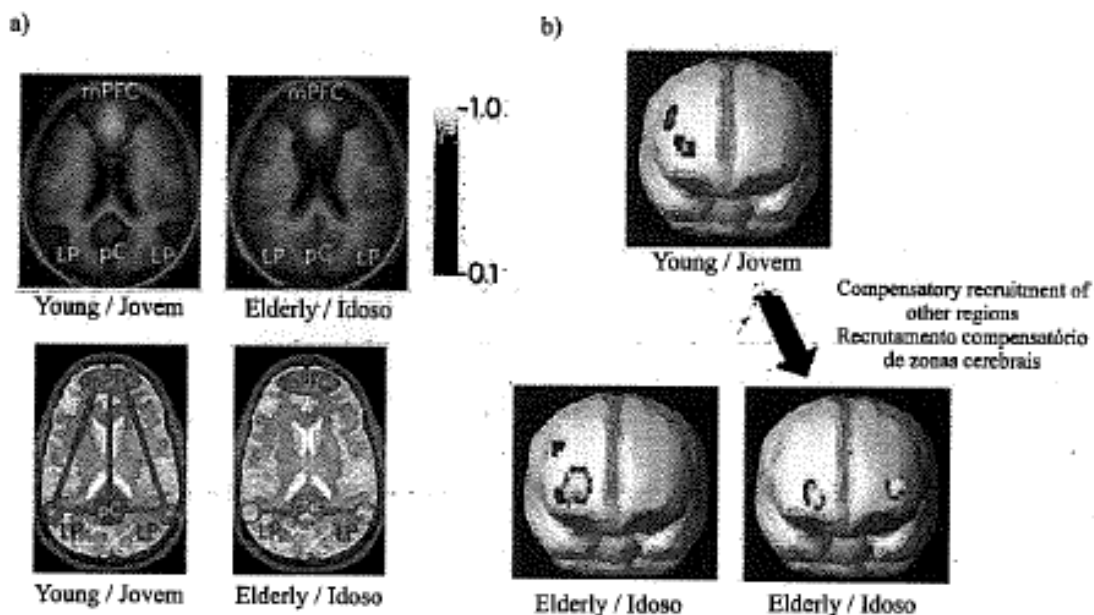


Figure 2 -Age related changes in brain functional systems (adapted from ref.10) a) active nrain áreas in youngsters during a given task. There's s simultaneous activation of the pre-frontal medial cortex (mPFC), posterior cingulato (pC) and parietal lateral cortex (LP). In the elderly only the pre-frontal medial cortex was active. Eventual conexions among mPFC, pC and LP are shown in the bottom. In the old individuals, conexions are impaired meaning a lower coordinatiion capacity. b) individuals were submitted to a memory test. In the youngster, with a normal cognitive capacity,activation of the brain right lateral area was shown. In the elderly, with a reduced performance capacity, the right lateral area activation was also shown. The old individual showing to maintain the memory capacity revealed a bilateral brain activation, suggesting some recruitment of other brain areas. This would compensate for the known age related neural decline.

Figura 2. - Alteração da activação funcional dos sistemas cerebrais com o envelhecimento. (adaptada de ref.10) a) áreas cerebrais activas nos indivíduos jovens durante o desempenho de uma tarefa. Verifica-se uma activação simultânea do córtex pré-frontal medial (mPFC), cingulato posterior (pC) e córtex parietal lateral (LP). Nos idosos apenas a zona medial pré-frontal do córtex demonstrou estar activa. Em baixo estão as possíveis conexões entre as zonas mPFC, pC e LP. No idoso, as conexões estão comprometidas, o que contribui para uma diminuição da capacidade de coordenação . b) os indivíduos foram submetidos a um teste de memória. No jovem, com uma capacidade cognitiva normal, foi demonstrada uma activação da zona lateral direita do cérebro. No idoso com menor capacidade de desempenho verificou-se também uma activação da zona lateral direita cerebral. O idoso que demonstrou manter a capacidade de memória revelou uma activação bilateral cerebral, sugerindo um recrutamento de outras zonas cerebrais de forma a compensar o declínio neuronal característico do envelhecimento

Regarding the nervous system, neuronal death happens with the years passing by. However, as illustrated in Figure 2, the central cell loss may be compensated by an extension of the dendritic tree and increased synaptogenesis from other neurons. The regenerative capacity is provided by intercellular mechanisms such as oxidative phosphorylation and gene transcription that change with age. Thus, commitment of neuro-protective mechanisms in central nervous system evoke progressive neurodegeneration, leading to dementia, delusion, and neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's.^[10,11]

Nerve transmission becomes slower with age. The levels of choline acetyltransferase, acid g-aminobutyric acid (GABA) and serotonin decrease, as well as the number of cholinergic receptors, even in the

Relativamente ao Sistema Nervoso, com o passar dos anos ocorre morte neuronal. No entanto, tal como está ilustrado na Figura 2, a perda celular a nível central pode ser compensada por uma extensão da árvore dendrítica e aumento da sinaptogénese dos restantes neurónios. A capacidade regenerativa é assegurada por mecanismos intercelulares que se alteram com a idade, como por exemplo, a fosforilação oxidativa e a transcrição genética. Assim, ao estarem comprometidos os mecanismos neuro-protectores do sistema nervoso central, verifica-se uma neurodegeneração progressiva, que leva ao desenvolvimento de demência, delírio, e patologias neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer e de Parkinson.^[10,11]

A transmissão nervosa torna-se mais lenta com o

absence of neurodegenerative disorders^[12]. Cerebral blood flow decreases with age, especially in the prefrontal region of the brain.^[13] Reasoning becomes slower, and there is memory loss. These changes are not identical in all individuals, varying in the occurring extent^[14]

Structural and Functional Changes in Body Systems

Metabolism and Expended Energy

Some studies have shown a reduction in the age related energy expenditure, as represented in Figure 3, resulting from a decrease in physical activity and basal metabolic rate.^[25,26]

envelhecimento. Os níveis de colina O-acetiltransferase, ácido g-amino-butírico (GABA) e serotonina diminuem, assim como o número de receptores colinérgicos, mesmo na ausência de patologias neurodegenerativas^[12]. O fluxo sanguíneo cerebral diminui com a idade, principalmente na região pré-frontal do cérebro.^[13] O raciocínio torna-se mais lento e verifica-se perda de memória. Estas alterações não são idênticas em todos os indivíduos, variando a extensão em que ocorrem.^[14]

Alterações Estruturais e Funcionais dos Sistemas Corporais

Metabolismo e Gasto Energético

Alguns estudos demonstram uma redução do gasto energético com o envelhecimento, tal como se pode observar na Figura 3, resultante de uma diminuição da actividade física e da redução do metabolismo basal.^[25, 26]

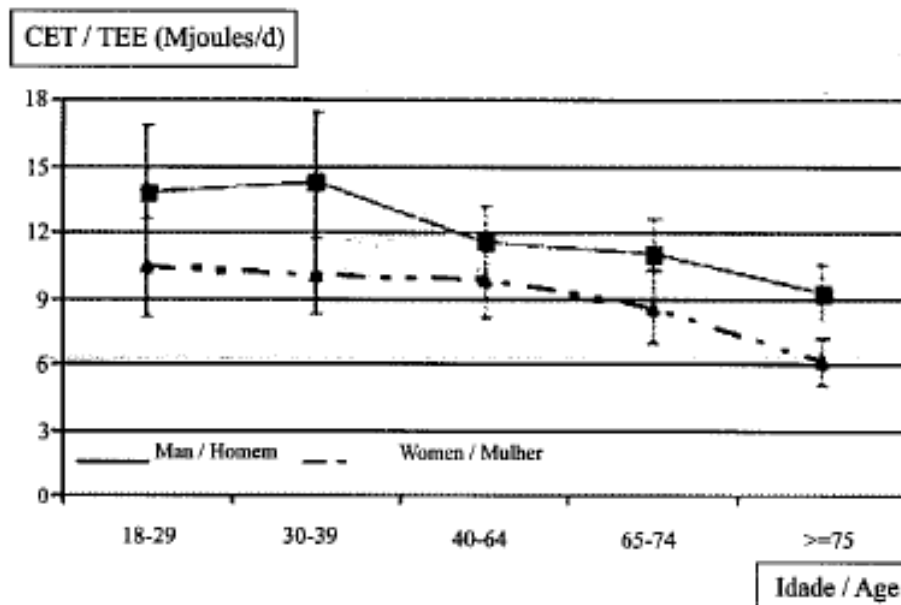


Figure 3 - Total (age related) energetic expenditure (TEE, MJoules/day) (adapted from ref.25)

Figura 3 -. Consumo energético total (CET em MJoules / dia) relacionado com a idade (adaptado da ref.25)

The food intake is reduced with age, resulting from increased levels of serum glucose, prolonging satiety^[25, 26]. Often, reduction of the food intake may evoke nutritional deficits, even considering the lower levels of expended energy, further compromising the geriatric patient health condition^[26]
Body temperature regulation is also modified with

A ingestão de alimentos reduz-se com o passar da idade, resultante do aumento dos níveis de glicose sérica, que prolongam a sensação de saciedade.^[25, 26] Em geral, apesar do gasto energético estar reduzido no idoso, o menor aporte alimentar origina frequentemente carências nutricionais que podem comprometer a saúde do doente geriátrico.^[26]

ageing, specially due to a decrease in the vasoconstriction - vasodilatation response.^[27]

Cutaneous Changes

Skin looks clearly illustrate the physiological changes occurring with ageing over the years^[28]. Tables 3 and 4 summarizes the main functional changes that causes the appearance characteristics of the elderly.

No matter the intrinsic factors conditioning the process (genetics, cellular senescence, oxidative stress, immunological competence and apoptosis, and life styles, in which the cigarette smoke plays a major role)^[28, 30] other extrinsic (photo-induced) factors are specially relevant for the lower skin phototypes (accumulated UVR, oxygen free radicals generation and DNA damage, including enzymatic, metabolic and immunological alteration)^[29,30].

A regulação da temperatura corporal está igualmente comprometida com o passar dos anos, devido a uma menor capacidade de vasodilatação e vasoconstrição.^[27]

Alterações Cutâneas

É através da aparência cutânea que melhor se observam as alterações fisiológicas que ocorrem ao longo dos anos^[28]. As tabelas 3 e 4 resumem as principais modificações funcionais que estão na origem da aparência característica do indivíduo idoso.

Para além dos factores intrínsecos que condicionam o processo (a genética, a senescência celular, o Stress Oxidativo a competência imunitária e a apoptose, e os hábitos de vida onde o tabaco desempenha um papel principal)^[29,30] outros factos extrínsecos (Fotoinduzidos) ganham especial relevância nos fototipos mais claros (UVR acumulada, geração de radicais livres de oxigénio e danificação do DNA, incluindo a alteração de mecanismos enzimáticos, imunológicos e metabólicos^[29,30]).

Table 3 - Functional decline in the ageing skin
Tabela 3. - Funções em declínio no envelhecimento da pele

- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| ▪ Renovação celular | ▪ Resposta Imunológica |
| ▪ <i>Cell renewal</i> | ▪ <i>Immune response</i> |
| ▪ Função "barreira" | ▪ Termoregulação |
| ▪ <i>Barrier function</i> | ▪ <i>Thermoregulation</i> |
| ▪ Clearance química | ▪ Produção sebácea |
| ▪ <i>Chemical clearance</i> | ▪ <i>Sebaceous production</i> |
| ▪ Percepção sensorial | ▪ Produção sudorípara |
| ▪ <i>Sensorial perception</i> | ▪ <i>Sudoriparous production</i> |
| ▪ Protecção mecânica | ▪ Produção de Vit. D |
| ▪ <i>Mechanical protection</i> | ▪ <i>Vit D production</i> |
| ▪ Reparação celular | ▪ Reparação do ADN |
| ▪ <i>Cellular repair</i> | ▪ <i>DNA repair</i> |

Table 4. - Skin structural and functional changes occurring in the elderly ^[28-32]
Tabela 4 - Alterações estruturais e funcionais que ocorrem na pele dos indivíduos idosos ^[28-32]

	Alteração estrutural <i>Structural changes</i>	Consequência <i>Consequences</i>
Epiderme	<ul style="list-style-type: none"> ↓ junção derme-epiderme, e área entre camadas ↓ função barreira e lipídios epidérmicos ↓ densidade e número dos Melanócitos 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ transferência de nutrientes e O₂ ↑ PTEA, pele seca e desidratada ↑ risco carcinogénico (UV) e pele mais clara
Epidermis	<ul style="list-style-type: none"> ↓ <i>dermal-epidermal junction and between layers area</i> ↓ <i>barrier function and epidermal lipids</i> ↓ <i>melanocyte density and number</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ nutrients and O₂ exchange ↑ TEWL, dry dehydrated skin ↑ Cancer risk (UV) and lighter skin
Derme	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Fibroblastos, fibras elásticas e desorganização das fibras de colagénio ↓ microcirculação 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ rugas e flacidez ↓ transferência de nutrientes e O₂ ↓ termoregulação e resposta inflamatória
Dermis	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Fibroblasts, elastic fibers and disorganized collagen fibers ↓ microcirculation 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ wrinkles and slackness ↓ nutrients and O₂ exchange ↓ thermoregulation and inflammatory response
Hipoderme	<ul style="list-style-type: none"> ↑ abdómen e cintura, ↓ reduzida na face 	<ul style="list-style-type: none"> Alteração do contorno corporal ↓ Resistência ao frio e ao trauma
Hypodermis	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>abdomen and waist</i> ↓ <i>reduced in the face</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Changes in body contour</i> ↓ <i>Resistance to cold and trauma</i>
Anexos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ unidades capilares e melanócitos Hipertrofia da glândula sebácea 	<ul style="list-style-type: none"> Alopécia, cabelo grisalho, pele mais clara Dermatite seborreica, pele seca
Annexes	<ul style="list-style-type: none"> ↓ capilar units and melanocytes Hypertrophic sebaceous glands 	<ul style="list-style-type: none"> Alopecia, grey hair and lighter skin Seborrheic Dermatitis, and dry skin

Myo-Osteo-Articular Changes

The myo-oste-articular system accounts for the structural support of the human body, where muscles provide the force to ensure the movement. Thus, muscular-skeletal disorders affect posture, motion and ability to generate force ^[33].

Primarily, ageing causes a decrease in bone mass with the typical osteoporosis, mostly emerging with the neuro-endocrine support modification, but also with the reduction of the physical activity (table 5). Reduction of strength and muscle mass, as well as joints degeneration and reduction of tendon stiffness, are also consistent findings ^[33]. Table 5 lists the main mechanisms involved in the progressive loss of myo-oste-articular function with ageing. ^[33]

Alterações Osteo-Mio-Articulares

O sistema osteo-mio-articular é o responsável pelo suporte e estrutura do corpo, onde os músculos fornecem a força para assegurar o movimento. Modificações na postura, na capacidade de geração de força e na rapidez de execução do movimento são consequências de alterações músculo-esqueléticas. ^[33]

Primariamente, o envelhecimento determina uma diminuição da massa óssea, a típica osteoporose do idoso muito relacionada com a alteração do suporte neuro-endócrino bem como com a redução da actividade (tabela 5). A diminuição da força e massa muscular, assim como degeneração das articulações incluindo diminuição da rigidez dos tendões estão consistentemente presentes ^[33]. Na tabela 5 estão enumerados os principais mecanismos que originam a perda progressiva de funcionalidade osteo-mio-articular com o evoluir da idade.

Table 5 - Summary of the most important changes occurring in the elderly's skeleton and muscle, and mechanisms involved^[33-39]

Tabela 5 - . Resumo das principais alterações do esqueleto e músculo que ocorrem no idoso e mecanismos subjacentes. ^[33-39]

Alteração <i>Alteration</i>	Mecanismo <i>Mechanism</i>
↓ massa óssea (mais acentuada na mulher pós-menopausica) ↓ Bone mass (more pronounced in the pos-menopause women)	↑ reabsorção óssea (hiperactividade dos osteoclastos e redução da actividade dos osteoblastos • Alterações na metabolização da vitamina D e na absorção do cálcio ↑ bone reabsorption (higher activity of osteoclasts and reduced activity of osteoblasts) • Vit D metabolism and calcium absorption are modified
↓ Perda de funcionalidade das articulações e movimento ↓ força de contração muscular e Sarcopénia ↓ functional loss from the joints to movement ↓ muscular contraction strenghr and sarcopenia	• proteases (dos condrócitos) degradam matriz de proteoglicano, substituindo tecido hialino por tecido fibroso. ↓ Produção de proteína muscular com atrofia muscular e perda de firmeza ↓ nº e dimensão das Unidades motoras • The proteoglycan matrix is degraded by Proteases (from chondrocytes) replacing hyaline by fibrous tissue ↓ of muscular protein with muscular atrophy and loss of firmness ↓ number and dimension of motor units
↓ da rigidez dos tendões ↓ tendons rigidity	• Provavelmente as sociado à redução do diâmetro, densidade e estrutura das fibras de colagénio • Probably associated to reduction of diameter, density and structure of collagen fibers

Hematological and Immune Changes

Concerning hematology, the geriatric population often shows consistent shortage of iron, B12 vitamin and folic acid, which may contribute to the increased prevalence of red strain diseases, particularly anemia^[40]. The hematopoietic response in stress is irregular and a reduction in the crythropoietin secretion is seen over the years.^[41]

Changes in hemostasis are common with ageing

Alterações Hematológicas e Imunitárias

A nível hematológico verifica-se frequentemente na população geriátrica carências em ferro, vitamina B12 e de ácido fólico, o que pode contribuir para o aumento da prevalência de patologias na linhagem vermelha, nomeadamente, anemias.^[40] A resposta hematopoiética perante situações de stress é irregular, verificando-se uma redução da produção de eritropoietina com o passar dos anos.^[41]

specially involving the increase of some clotting factors, and a faster platelet response to aggregation stimulus, increasing the risk of embolism^[42]. As summarized in Table 6, the immune system is globally impaired in the elderly, which helps to explain the high incidence of infections and malignancies in this population^[43].

O envelhecimento é acompanhado de alterações na hemostase, observando-se um aumento de alguns factores de coagulação e resposta mais rápida das plaquetas a estímulos de agregação, o que, em conjunto aumenta o risco de embolismo^[42].

Tal como se pode verificar pela tabela 6, o sistema imunitário do idoso está comprometido, o que justifica a elevada incidência de infecções e tumores malignos na população geriátrica^[43].

Table 6. - Main immunological changes occurring with aging^[43-47]

Tabela 6 - Principais alterações imunológicas que acompanham o envelhecimento.^[43-47]

Células Cells	Alteração Alteration	Impacto Impact
Linfócitos T	<ul style="list-style-type: none"> ↓ da proliferação ↓ da produção de citocinas produtoras de células T na medula óssea ↓ capacidade supressora 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ prevalência de cancro ↑ incidência de doenças auto-imunes
Linfocyte T	<ul style="list-style-type: none"> ↓ proliferation ↓ cytokine inducing cell T production on the bone marrow ↓ suppressor capacity 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cancer prevalence ↑ autoimmune diseases incidence
Linfócitos B	<ul style="list-style-type: none"> ↓ da replicação e da proliferação 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ produção de anticorpos. ↑ prevalência de cancro
Linfocyte B	<ul style="list-style-type: none"> ↓ replication and proliferation 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ antibody production. ↑ Cancer prevalence
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ produção na medula óssea 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ da defesa não específica. ↑ prevalência de infecções
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↓ production in bone marrow 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ non-specific defenses ↑ infection prevalence.
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ da produção de oxidantes antimicrobianos 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ defesas não específicas ↑ prevalência de infecções
Neutrophyle	<ul style="list-style-type: none"> ↓ production of antimicrobial oxidants 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ non-specific defenses ↑ infection prevalence.

Cardio-Vascular and Respiratory Changes

The heart loses functionalities over the years, resulting from various structural changes^[48]. Cardiac remodeling involving hypertrophy or dilatation and some degree of fibrosis, determine the progressive loss of ventricular efficiency both in diastole and systole. The cardiac

Alterações Cardio-Vasculares e Respiratórias

O coração perde funcionalidades com o passar dos anos, resultante de diversas alterações estruturais^[48]. A remodelação cardíaca, envolvendo a hipertrofia ou a dilatação e algum grau de fibrose, determinam a perda progressiva da eficiência ventricular na diastole e na

rhythm reduction leads to changes in cardiac cycle timings while valvular calcification increases the stroke risk^[48,49]

For all these reasons, heart function decline seriously limits the life quality of geriatric population, being a major cause of morbidity and mortality in individuals over 65 years^[49]. (Table 7)

The structural and functional changes in vessels, from large arteries where atheroma determinants are accumulated, to microcirculation where vasodilator response is decreased and vasoconstriction response augmented, are also characteristic in old people. The baro and chemical responses are also modified (table 7)^[48,49].

Regarding respiratory function, several changes occur. Reduction of elastin and collagen disorganization explains the progressive elasticity loss with is aggravated by muscle atrophy and parenchyma calcifications. The cough reflex and mucociliar transport are also depressed^[51] (Table 7). Under these conditions, adaptation to stressful situations that require more oxygen delivery is suddenly difficult, compromising the integrity of other systems.^[52]

sístole. A diminuição do ritmo altera o tempo dos ciclos cardíacos, e a deposição de cálcio, em especial no sistema valvular, aumenta o risco de acidente cardiovascular^[48,49]. Por todas estas razões a diminuição da função cardíaca limita muito a qualidade de vida da população geriátrica, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com mais de 65 anos (tabela 7)^[49].

As alterações estruturais e funcionais dos vasos, das artérias de grande calibre onde se acumulam os determinantes do ateroma, aos vasos da microcirculação onde diminui a resposta vasodilatadora e aumenta a capacidade de resposta vasoconstritora são características. A resposta baro e quimiorreceptora fica também alterada (tabela 7)^[48,49].

No que respeita à função respiratória, são várias as alterações registadas. Desde logo a diminuição de elastina e desorganização do colagénio explicam a progressiva perda de elasticidade, agravada pela atrofia dos músculos do parênquima pulmonar e pelas calcificações. O transporte mucociliar e o reflexo da tosse também diminuem^[51] (tabela 7). Nestas condições, a adaptação a situações de stress que exigem o aumento do aporte de oxigénio, é muito dificultada, comprometendo a integridade dos restantes sistemas^[52]

Table 7 - Main age-related functional changes on cardio-vascular and respiratory systems (PVR – peripheral vascular resistance)¹

Tabela 7 - Principais manifestações funcionais do envelhecimento nas funções cardio-vascular e respiratória (RVP – resistência vascular periférica)^{[48-50][48-50]}

<i>Cardiac</i>	<i>Vascular</i>	<i>Respiratory</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Reduction of the Ejection Fraction and ventricular volume</i> ▪ <i>increasing PVR and Hypertension</i> ▪ <i>Diastolic failure and heart failure</i> ▪ <i>Arrhythmia</i> ▪ <i>Atria-ventricular blockage</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Atherosclerosis</i> ▪ <i>Peripheral Vascular Disease</i> ▪ <i>Venous Failure</i> ▪ <i>Arterial pressure peaks and postural hipotension</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Lung volumes and rigidity increase</i> ▪ <i>Respiratory pressure decreases</i> ▪ <i>Reduced expansion of thoracic cage and air retention within lungs</i> ▪ <i>Higher susceptibility for diffusion infection</i>
<i>Cardíacas</i>	<i>Vasculares</i>	<i>Respiratórias</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>redução da fracção de ejeção e do volume de enchimento do ventrículo</i> ▪ <i>Aumento da RVP hipertensão arterial</i> ▪ <i>Falência diastólica e Insuficiência Cardíaca</i> ▪ <i>Arritmia</i> ▪ <i>Bloqueio aurículo-ventricular</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Aterosclerose</i> ▪ <i>Doença Vascular Periférica</i> ▪ <i>Insuficiência Venosa</i> ▪ <i>Picos de pressão arterial e Hipotensão postural</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>volume e rigidez pulmonar aumentam</i> ▪ <i>Diminuição da pressão respiratória</i> ▪ <i>Limitação na expansão da caixa torácica e retenção de ar nos pulmões</i> ▪ <i>Maior susceptibilidade para infecções de difusão</i>

Gastro-Intestinal Changes

Growing old also means a higher prevalence of gastrointestinal complaints [34]. The morphological and physiological changes that occur in the gastrointestinal tract of the geriatric population are varied, from the "mouth dryness" to gastro-esophageal reflux and constipation. The main changes are summarized in Table 8.

Alterações Gastro-Intestinais

Com o aumento da idade verifica-se uma maior prevalência de queixas gastrointestinais [34]. As alterações morfológicas e fisiológicas que ocorrem no tracto gastrointestinal da população geriátrica são muito variadas, estendendo-se da "boca seca" ao refluxo gastro-esofágico e à obstipação. As principais alterações desta natureza que ocorrem em função do envelhecimento estão reunidas na tabela 8.

Table 8 - Main gastro-intestinal complaints and alterations related with ageing [34-40]
Tabela 8 - . Queixas mais frequentes e alterações gastro-intestinais no idoso [34-40]

<i>Mechanism</i> Mecanismo	<i>Signs and Symptoms</i> Sinais e Sintomas
<i>Reduction of saliva secretion</i> Redução da secreção de saliva	<i>Dry mouth</i> Boca seca
<i>Reduction of sensorial neurons</i> Diminuição de neurónios sensoriais	<i>Modification in taste and smell perceptions</i> Alterações da percepção do sabor e do olfacto
<i>Superior Esophagegic Esfincter resistance increases and its relaxation is delayed</i> Aumento da resistência do esfíncter esofágico superior e atraso no seu relaxamento	<i>Refluxo gastro-esofágico</i> Gastro-esophagic reflux
<i>Reduction of peristalsis and enteric nerves → neuro-degeneration</i> Diminuição do peristaltismo e da inervação entérica → neuro-degeneração	<i>Deglutint difficulties</i> Dificuldades na deglutição
<i>Reduced intestinal absorption</i> Redução da absorção intestinal	<i>Nutritional deficits</i> Défices nutricionais
<i>Prolongamento do transito intestinal</i> <i>Diminuição da motilidade</i> <i>Dieta pobre em fibras, consumo de água reduzido, diminuição da actividade física e terapêutica farmacológica múltipla</i> <i>Intestinal transit is prolonged and motility reduced</i> <i>Low-fiber diet, reduced water consumption, weak physical activity, and multiple pharmacological therapeutics</i>	<i>Obstipation</i> Obstipação
<i>Reduced hepatic and pancreatic functions</i> Redução da função hepática e pancreática	<i>Decreased production of digestive juices</i> Redução da produção de sucos digestivos

Genital-Urinary Changes

The kidney is one of the most affected organs with ageing, due to fibrosis that progressively affects the nephron. For this reason, urine is not highly

Alterações Genito-Urinárias

O rim é um dos órgãos que mais se altera com o envelhecimento em função da fibrose que,

concentrated while the filtration and elimination abilities are frankly diminished over the years⁽⁶¹⁾.

Changes in fluid and electrolyte composition that usually occur are also due to decreased production of renin and a efficiency reduction of aldosterone activity in the distal tubule⁽⁶¹⁾ (table 9)

Male and female reproductive systems undergoes marked changes specially based on the progressive loss of neuro-humoral regulation. In men, these changes involves^(62,70):

- Prostate swelling, by increasing the rate of cell proliferation
- Decreased libido resulting from the reduction of androgens, reduction of erectile capacity, associated with vascular disease, autonomic nervous system disorders and use of other drugs (co-morbidities)
- Delay in erection, decreased intensity of orgasm, decreased ejaculation volume.

In women, changes in the reproductive system begin in an earlier stage of life (menopause), involving⁽⁷¹⁾:

- Hair thinning and whitening
- Vaginal dryness, which predisposes the development of erythema and vaginal atrophy and changes of uterus and cervix position as well,
- increase of vaginal pH and blood flow reduction
- loss of follicular cells, granulosa and theca (ovaries)

progressivamente, afecta o nefron. Por essa razão, a urina do idoso é pouco concentrada e a capacidade de filtração e eliminação ficam francamente diminuídas com o passar dos anos⁽⁶¹⁾. As alterações da composição hidro-electrolíticas que surgem são também devidas à diminuição da produção de renina bem como à diminuição da eficiência da aldosterona sobre o tubulo distal⁽⁶¹⁾ (tabela 9).

O aparelho reprodutor, quer masculino quer feminino, sofre acentuadas alterações em função da perda progressiva de regulação neuro-humoral. No homem, esta alteração envolve^(62,70):

- Dilatação da próstata, por aumento da velocidade de proliferação celular
- Diminuição da libido resultante da redução dos androgénios e redução da capacidade erétil, associada a doença vascular, alterações do sistema nervoso autónomo e utilização de outros medicamentos (co-morbididades)
- Atraso na erecção, diminuição da intensidade do orgasmo, redução do volume de ejaculação

Na mulher, as alterações do sistema reprodutor têm início numa fase muito mais precoce da vida (menopausa), envolvendo⁽⁷¹⁾:

- Diminuição da espessura e embraquecimento do pelo
- Secura vaginal, o que predispõe o desenvolvimento de eritemas e atrofia vaginal e alteração da posição do útero e do cérvix;
- Aumento do pH vaginal e redução do fluxo sanguíneo
- Nos ovários verifica-se perda de células foliculares, granulosa e da teca

Table 9 - Main urinary changes in the elderly (GFR – Glomerular Filtration Rate)⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾

Tabela 9 - Principais alterações da função urinária no idoso (GFR-Intensidade de filtração glomerular)⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾

Mechanism	Signs and Symptoms
Glomeruli degeneration with neuron loss and renal fibrosis → permeability increases	↑ arteriolar afferent and efferent atrophy . direct channels between arterioles are formed (compensatory mechanism) ↓ surface area and GFR ↑ protein in the urine
Reduction of tubular function in the thick ascending limb of Henle's loop and reduction of aldosterone and renin secretion	↓ reabsorption of salt and water, and potassium secretion
Reduction of the bladder contractility and esfictor control in the uretra Hiperactivity of the detrusor muscle	Urinary incontinence
Mecanismo	Sinais e Sintomas
Degeneração do glomérulo com perda de nefrónios e fibrose renal → aumento da permeabilidade	↑ Atrofia arteriolar aferente e eferente. Formação de canais directos entre as arteriolas (mecanismo compensatório) ↓ da área de superfície e da GFR ↑ Proteínas na urina
Redução da função tubular na zona ascendente da ansa de Henle e diminuição da produção de aldosterona e de renina	↓ da reabsorção de sal e água, e da secreção de potássio
Redução da contractilidade da bexiga e de controle dos esfínteres da uretra Hiperactividade do músculo detrusor	Incontinência Urinária

Special Pharmacological and Pharmacotherapeutics features of Ageing pharmacokinetic changes in the elderly.

Ageing determines, for most individuals, changes in physiological responses to drugs, affecting the pharmacokinetic parameters (Table 9)^[72].

The risk of drug toxicity in the elderly is increased, meaning that it is necessary to adequate dosis and monitor the action of drugs, specially in certain cases^[72, 73]. Benzodiazepines and hypnotics half-life is increased from 50 to 150% between 30 and 70 years of age. The decline of renal and liver function contributes to reduce the elimination rate of these compounds and there is also an increase in its distribution volume^[79].

Hypertension therapeutics are quite common in the elderly. However, the occurring pharmacokinetic and pharmacodynamic changes recommend special care in choosing the right medicines. Thiazide drugs must alert to hypokaliemia, hyperglycemia and hyperurinemia, since elderly frequently suffer from arrhythmia, type II diabetes and gout.^[103] Beta-blockers are potentially dangerous in patients with respiratory disease. These patients taking anti-hypertensive medication should be strictly controlled to avoid orthostatic hypotension [103]. Digoxin is frequently used for heart failure. However, its clearance is decreased in geriatric patients and its half-life may be increased up to 50%. Hypokaliemia, hypomagnesaemia, hypoxia and atherosclerosis lead to an increased incidence of arrhythmias in old patients treated with digitalis. Other toxic effects, including delusion, visual impairment and endocrine abnormalities may also occur^[103].

Pain is frequently treated with non-steroids anti-inflammatory drugs (NSAID). However these tend to originate toxic effects, such as peptic ulcer, fluid retention, kidney damage and heart failure. Renal impairment reduces drugs clearance, which remains in the body for longer in periods, aggravating the nephropathy. Anti-inflammatory steroids are an excellent alternative when NSAID are contraindicated. However these promote osteoporosis, a well known complicant pathology in ageing^[105].

Particularidades Farmacológicas e Farmacoterapêuticas do Envelhecimento – alterações farmacocinéticas no idoso.

O envelhecimento determina, para a maioria dos indivíduos, alterações nas respostas fisiológicas aos fármacos, afectando necessariamente os parâmetros farmacocinéticos (tabela 10)^[72].

O risco de toxicidade medicamentosa no idoso está aumentado, o que significa ser necessário a um ajuste da dose e à monitorização da acção dos fármacos, especialmente em alguns casos^[72, 73]. O tempo de semi-vida das benzodiazepinas e hipnóticos aumenta de 50 a 150% entre os 30 e os 70 anos de idade. O declínio da função renal e hepática contribuem para a redução da velocidade de eliminação destes compostos. Verifica-se também um aumento do seu volume de distribuição.^[79]

O tratamento da hipertensão no idoso é bastante corrente. No entanto, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas anteriormente mencionadas, deve sempre ser prestado especial cuidado na escolha e prescrição dos medicamentos. Na escolha de fármacos tiazídicos, devemos estar alerta para o risco de hipocaliemia, hiperglicémia e hiperurinemia associadas a este grupo terapêutico, visto que o indivíduo idoso sofre frequentemente de arritmia, diabetes tipo II e gota. Os bloqueadores-beta são potencialmente perigosos em doentes com patologia respiratória. O doente idoso sujeito a medicação anti-hipertensiva deve ser controlado rigorosamente de modo a evitar a hipotensão ortostática.^[103] A digoxina é um fármaco utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca. No entanto a sua depuração diminui nos grupos etários mais avançados e o seu tempo de semi-vida pode aumentar até 50% do seu valor normal. A hipocaliemia, a hipomagnesémia, a hipoxia e a aterosclerose levam ao aumento da incidência de arritmias em idosos medicados com digitálicos. Podem também surgir outros efeitos tóxicos, nomeadamente delírio, alterações visuais e anormalidades endócrinas.^[103]

Relativamente ao tratamento da dor, é necessário recorrer-se frequentemente a anti-inflamatórios não esteroides. No entanto estes tendem a desencadear efeitos tóxicos no idosos, incluindo a úlcera peptídica, a retenção de líquidos, e a lesão renal e cardíaca. A lesão renal leva a uma menor depuração destes fármacos, que ao permanecerem por mais tempo no organismo agravam a nefropatia. Os corticosteróides são uma boa alternativa em doentes onde o uso de AINE's está contra-indicado. Contudo, estes fármacos promovem a osteoporose, uma patologia complicante típica do envelhecimento^[105].

Table 10 - Main pharmacokinetic changes occurring with ageing ^[72-75]
Tabela 10 - Principais alterações farmacocinéticas que ocorrem no envelhecimento. ^[72-75]

<i>Parameters</i>	<i>Associated changes</i>
Parâmetros	Modificações associadas
<i>Absortion</i>	↓ <i>with age, associated to nutrition modifications, changes in gastric emptying and, abuse of antacid and laxative medicines</i>
Absorção	↓ com a idade, associada a alterações nutricionais, alterações do esvaziamento gástrico, abuso de antiácidos e laxantes
<i>Distribution</i>	↓ <i>thin body mass, and total water mass</i> ↑ <i>fat mass</i> ↓ <i>serum albumin reducing medicine-protein bonds</i>
Distribuição	↓ redução da massa magra e da água total corporal ↓ redução da albumina sérica—menor ligação fármaco proteína, maior concentração livre na circulação ↑ aumento da massa gorda
<i>Metabolization</i>	↓ <i>Probably due to a reduced hepatic blood flow</i>
Metabolização	↓ possivelmente pela redução do fluxo sanguíneo hepático
<i>Elimination</i>	↓ <i>Creatinine Clearence in proximately 2/3 of elderly population</i>
Eliminação	↓ clearance da creatinina em aproximadamente 2/3 na população idosa

Conclusions

Ageing affects all biological systems increasingly committing their function. However, the progressive knowledge on this particular pathophysiological process is contributing in an obvious manner to reduce the evolution of this process, though inexorably, increasing life expectancy and their quality. Thus, the pathophysiology of ageing is a key theme of prevention of disease associated with the process, but also health promotion, including promotion of effective therapy.

Conclusão

O envelhecimento afecta todos os sistemas biológicos comprometendo progressivamente a sua função. Contudo, o conhecimento já acumulado sobre este processo fisiopatológico especial vem contribuindo para reduzir de forma evidente o seu progresso, apesar de inexorável, aumentando a esperança de vida bem como a sua qualidade. Desta forma, a fisiopatologia do envelhecimento é um tema essencial da prevenção da doença associada ao processo, mas também da promoção da saúde, incluindo a promoção da efectividade terapêutica.

References / Referências

- [1] Caruso Lisa B, Silliman Rebecca A.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 2008 17^{ed}, parte 1, cap 9:33-62.
- [2] Stadtman Earl: Modern Theories of Aging; National Institutes of Health, 2002.
- [3] Weinert T Brian, Timiras Poala S. Physiology of Aging Invited Review: Theories of aging. *Journal of Applied Physiology* 2003, 95:1706-1716.
- [4] Kinsella, Kevin; He Wan. *An Aging World: 2008. US Census Bureau, International Database*, 2008
- [5] WHO's Ageing and Life Course Programme. Active Aging: A policy Framework 2002. (1):6-11
- [6] Zglinicki T, Saretzki G, Docke W. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Experimental Cell Research*, 1995, 220:186-193.
- [7] Finkel, Torren, Holbrook, Nikki J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000, 208:239-247
- [8] Guyton, Hall. Functional organization of the human body and control of "Internal Environment" *Textbook of medical physiology* 11^{ed} 2005. 1: 3-10
- [9] Banks A, Morley E. Endocrine and metabolic changes in human aging. *Age*, 2000, 23 (2):103-115.
- [10] Bishop Nicholas, Lu Tao, Yanke Bruce. Review Article: Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010, 464:529-535
- [11] Mattson Mark P, Chan Sic L, Duan Wenzen. Modification of Brain Aging and Neurodegenerative Disorders by Genes, Diet, and Behavior. *Physiological Reviews* 2002, 82: 637-672.
- [12] Hof Patrick R, Bossière Thierry, Bazbaum Joseph D, Morrison John. Neurobiologic Basis of Age-related Dementing Disorders. *Geriatric Medicine: An evidence based approach* 4^{ed}, 2003, 75:1095-113
- [13] Broe GA, Andrews GR, Caird FI, Gilmore AJ, McLennan WJ. Neurological disorders in the elderly at home. *Journal of Neurological Psychiatry*, 1976, 39:362-366.
- [14] Minkler KL. Common clinical sequelae of aging. *Cecil Medicine* 23^{ed}, 2007, 23:225-234
- [15] Knight, J. Nilgam, Y. Exploring the anatomy and physiology of ageing: part 7 The Endocrine System. *Nursing Times* 2008 104: (45) 24-25.
- [16] Hotta Harumi, Uchida Sae. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation. *Geriatrics and Gerontology Interview* 2010, 10(1):S127-S136
- [17] Mazzeo RS, Rajkumar C, Jennings G, Ealer M. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. *Journal of Applied Physiology* 1997;82:1869-1874
- [18] Flood C, Gherundache C, Pincus G, Tait S G, Willoughby J. The Metabolism and Secretion of Aldosterone in Elderly Subjects. *Clinical Investigation* 1967, 46(6):960-966
- [19] Samos LF, Roos BA. Diabetes mellitus in older persons. *The Medical Clinics of North America* 1998; 82:791-803
- [20] Menzies GS, Dawson K, Tessier D. Alterations in glucose metabolism in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16:1241-1247
- [21] Sherman BM, West JH, Korcum SG. The menopause transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1976; 42:629-636.
- [22] Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksberry WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817
- [23] Godschalk MF, Sison A, Mulligan T. Management of erectile dysfunction by the geriatrician. *Journal of American Geriatric Society* 1997;45: 1240-1246.
- [24] Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Morley PMK, Stauber PM. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46:410-413.
- [25] Roberts Susan B, Rosenberg Irwin. Nutrition and Aging: Changes in the Regulation of Energy Metabolism With Aging. *The American Physiological Society* 2006, 95: 651-662.
- [26] Wilson Margarete-Mary, Morley John. Physiology of Aging Invited Review: Aging and energy balance. *Journal of Applied Physiology* 2003 95: 1728-1736.
- [27] Kenney Larry, Munce Thayne. Physiology of Aging Invited Review: Aging and human temperature regulation. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 95: 2598-2603
- [28] Freeman, Amy Krupaick; Gordon, Marsha. *Dermatologic Diseases and Problems. Geriatric Medicine: An evidence based approach* 4^{ed}, 2003. 58: 869-882.
- [29] Bologna, Jean L. Aging skin. *The American Journal of Medicine*, 1995, 98(1): S99-S103.
- [30] Quiraga, Rafaela M. Anti-Aging Medicine as it relates to Dermatology. *Cosmetic Dermatology* 2005, 1(1):16.
- [31] Zulyanov-Scamlan, Larissa. Hormones and Aging Skin. *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice* 4^{ed}, 2009, 5:29-33.
- [32] Freeman, Amy Krupaick; Gordon, Marsha. *Dermatologic Diseases and Problems. Geriatric Medicine: An evidence based approach* 4^{ed}, 2003. 58: 869-882.
- [33] Inzerillo, Angela; Iqbal, Jameel; Troen, Bruce. *Skeletal Fragility in the Elderly. Geriatric Medicine: An evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 43:621-650
- [34] Srivastava, Manish; Deal, Chad. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2002, 18:529-555
- [35] National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effective analysis. *Osteoporosis Int Suppl*. 1998;S7-S80
- [36] Veunling, Geoff. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *British Medical Journal* 2005;330:352
- [37] Daniel; Sorensen Leif; Ellman Michael. *Rheumatologic Diseases. Geriatric Medicine: An Evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 42:573-620.
- [38] Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *American Journal of Physiology*. 1997, 273:E790-800.
- [39] Neir, Sreekumaran K. Aging Muscle. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 81(5): 953-963
- [40] Carmel R, Green R, Rosenblatt D. Update on cubalamin, folate and homocysteine. *Hematology*. 2003;62-81.
- [41] Cella D, Bron D. The effect of epoetin alfa on quality of life in anemic cancer patients. *Cancer Practice*. 1999; 7: 177-182
- [42] Abbate Rosanna, Prisco Domenico, Rostagno Carlo, Boddì Maria. Age-related changes in the homeostatic system. *International Journal of Clinical & Laboratory Research* 2000, 30(4):179-185
- [43] Miller RA. Aging and immune function. *International Review of Cytology*. 1991; 124:187-215
- [44] Goodwin JS, Searles RP, Tung KSK. Immunological responses of a healthy elderly population. *Clinical and Experimental Immunology* 1982; 48:403-410
- [45] Miller RA. Aging and immune function: cellular and biochemical analyses. *Experimental Gerontology*. 1994; 29:21-35
- [46] Hayer, MG, Mura C, Wu D. Enhanced expression of inducible cyclooxygenase with age in murine macrophages. *Journal of Immunology*. 1997; 159:2445-2451.
- [47] Burns, Edith A; Goodwin James S. Immunology of Aging. *Geriatric Medicine: An evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 53: 783-809.
- [48] Wenger Nanette Kass. *Cardiovascular Disease. Geriatric Medicine: An evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 39. 509-544.
- [49] Ferrari Alberto U, Radelli Alberto, Cenota Marco. Physiology of Aging Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *Journal of Applied Physiology* 2003, 95: 2591-2597.
- [50] Ferrari Alberto U. Modifications of the Cardiovascular System With Aging. *The American Journal of Geriatric Cardiology*. 2002, 11(1): 30-34
- [51] Webster Jr, James R. Pulmonary Disease. *Geriatric Medicine: An evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 57: 853-860.
- [52] Sharnal Gulshan, Goodwin James. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical Intervention on Aging*. 2006; 1(3): 253-260.
- [53] Monton Charles P, Bazádas Oralio V. Common Infections in Older Adults. *American Physician*, 2001, 15:63(2): 257-269
- [54] Salles, N. Basic Mechanisms of the Aging Gastrointestinal Tract. *Digestive Disorders* 2007; 25:112-117
- [55] Poh Choo Hean, Navarro-Rodríguez Tomás, Fass Ronnie. Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in the Elderly. *The American Journal of Medicine* 2010, 123:496-501
- [56] Madsen JL, Graff J. Effects of aging on gastrointestinal motor function. *Age and Aging* 2004; 33: 154-159
- [57] Phillips RJ, Kieffer EJ, Powley TL. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. *Autonomic Neuroscience* 2003; 106: 69-83
- [58] Madsen JL, Graff J. Effects of aging on gastrointestinal motor function. *Age and Aging* 2004; 33: 154-159
- [59] Gomes OA, de Souza RR, Liberti EA. A preliminary investigation of the effects of aging on the nerve cell number in the myenteric ganglia of the human colon. *Gerontology* 1997; 43:210-217
- [60] Spinzi GC. Bowel Care in the Elderly. *Digestive Disorders* 2007;25:160-165
- [61] Anderson Sharon. Nephrology/Fluid and Electrolyte Disorders. *Geriatric Medicine: An evidence based approach*. 4^{ed}, 2003, 52: 769-782.
- [62] Greenfield Ziv, Baylis Chris. Aging and the renal circulation. *Advances in Organ Biology*. 2000, 9:255-274.
- [63] Anderson Sharon, Barry MD, Bemner M. Effects of aging on the renal glomerulus. *1986* 80(3): 435-442.
- [64] Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals—sexagenarians through centenarians. *Clinical Chemistry*, 1992, 38, 1167-1185.
- [65] Macías Núñez JE, García Iglesias C, Tuberoso Romo JM, Rodríguez Combes JL, Corbacho Bocerra L, Sanchez Tomero JA. Renal management of sodium under indomethacin and aldosterone in the elderly. *Age and Aging*. 1989, 9:165-72
- [66] McAloon Dyke M, Davis KM, Clark BA, Fish LC, Elahi D, Minkler KL. Effects of hypertonicity on water intake in the elderly: an age-related failure. *Geriatric Nephrology/Urology*. 1997; 7(1):11-6
- [67] Faval JA, Newman DK, Colling J. Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management. *Clinical Practice Guideline*, 1996, 2: 153-168
- [68] François Monique, Moulin Therese, Hamers Johan Peter. Urinary incontinence in older adults receiving home care diagnosis and strategies. *Scandinavian Journal Caring Science*. 2009; 23:222-230
- [69] Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia* 2008 40; 273-281.
- [70] Mulligan Thomas, Siddiqui Walshed. Changes in male sexuality. *Geriatric Medicine: An evidence based approach* 4^{ed} 2003, 48: 719-726
- [71] Timmons Crysie M. Gynecologic and Urologic Problems of Older Women. *Geriatric Medicine: An evidence-based approach*. 4^{ed}, 2003, 50:737-753
- [72] Katzung Bertram G. *Aspectos Especiais da Farmacologia Geriátrica. Farmacologia Básica e Clínica*, 9^{ed}, 2005, 61: 844-850.
- [73] Hutchison Lisa C. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the elderly. *Journal of Pharmacy Practice* 2007, 20:4-12.
- [74] Cova Dário, Loureiro Vito, Silvestris Nicola. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in Elderly Cachectic (Cancer) Patients. *Cachexia and Wasting: A modern approach*. 2006, 7:337-382
- [75] Alagiakrishnan K, Wiens C. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduated Medical Journal* 2004, 80(945): 388-393