

Atividade física e longevidade

Physical activity and longevity

Caroline Kitayama¹ 

¹ Propektar Consultoria Científica e Tecnológica, Brasília, DF.

Resumo

O envelhecimento está relacionado a várias alterações orgânicas de um corpo. Há limitações físicas, com redução de habilidades, alteração de percepções, mudança nos reflexos. Os recursos medicamentosos têm como objetivo melhorar o funcionamento fisiológico do corpo, aumentando, ou oferecendo melhores condições para a manutenção de determinadas funções. No entanto, é importante observar as necessidades de independência e de autonomia dessa população. Entre as ações que devem ser aliadas a uma melhor adaptação a essa nova etapa da vida, a atividade física deve ser tratada como recurso indispensável para um envelhecimento ativo. Este estudo apresenta uma revisão da literatura ressaltando os aspectos neuroanatomicos, neuro-humorais e a atividade física como regulador hormonal.

Palavras-chave: Atividade física; Envelhecimento; Longevidade; Metabolismo; Alterações hormonais; Independência.

Autor correspondente:

Caroline Kitayama
E-mail: caroline.kitayama@gmail.com

Fonte de financiamento:

Não se aplica

Parecer CEP

Não se aplica

Procedência:

Não encomendado

Avaliação por pares:

Externa

Recebido em: 10/05/2023

Aprovado em: 05/08/2023

Abstract

Aging is related to several organic changes in a body. There are physical limitations, with reduced skills, altered perceptions, and changes in reflexes. Medicinal resources aim to improve the physiological functioning of the body, increasing or offering better conditions for the maintenance of certain functions. However, it is important to observe the independence and autonomy needs of this population. Among the actions that must be combined with better adaptation to this new stage of life, physical activity must be treated as an indispensable resource for active aging. This study presents a review of the literature highlighting neuroanatomical, neurohumoral aspects, and physical activity as a hormonal regulator.

Keywords: Physical activity; Aging; Longevity; Metabolism; Hormonal alterations; Independence.

INTRODUÇÃO

A atividade física é fator importante na manutenção da qualidade de vida de uma população que está envelhecendo. Há mais recursos medicamentosos com a intenção de prolongar a vida, com menores danos para a população idosa. No entanto, é necessário manter boas condições de independência. Vários fatores estão relacionados ao envelhecimento populacional e alterações fisiológicas levam a várias dificuldades vividas por essa população. Um corpo cada vez menos produtivo, uma dependência cada vez maior de seus familiares, uma incapacidade de lidar com as transformações e dificuldades que se apresentam ao longo da vida. Entre essas ações, a manutenção da capacidade física deve ser tratada como aliada no processo ativo do envelhecimento. Um dos fatores presentes nas alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento está na alteração de síntese e liberação de hormônios responsáveis pelo metabolismo celular. “Alterações metabólicas e hormonais relacionadas à idade podem contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas” (Pataky *et al.*, 2021) Entre as doenças crônicas com maior prevalência em pessoas mais idosas estão: “hipertensão arterial sistêmica (HAS)” (Tavares *et al.*, 2019), “dislipidemias” (Moretti *et al.*, 2009), “diabetes mellitus (DM)” (Leite-Cavalcante *et al.*, 2009; Pimenta *et al.*, 2015), “insônia” (Brito de Sá *et al.*, 2007; Moreno *et al.*, 2019), “ansiedade” (Machado *et al.*, 2019), “depressão” (de Souza *et al.*, 2017), além de “demências” (Burlá *et al.*, 2013).

“Comportamentos como cognição, emoção, ritmos circadianos, além de funções autonômicas tendem a sofrer alterações com o avanço da idade, levando a impactos significativos na qualidade de vida” (Sato *et al.*, 2017).

LONGEVIDADE E HORMÔNIOS

A idade avançada leva a alterações no organismo, sendo que uma das principais diferenças

está na disponibilidade de “hormônios” (Van Den Beld *et al.*, 2018) e “neurotransmissores” (Anyanwu, 2007), além de “modificações neuroanatômicas” (Anyanwu, 2007) e “redução nos processos de reparo de tecidos” (Conboy e Rando, 2005). Um corpo envelhecendo, é um corpo que não consegue produzir substâncias da mesma maneira. A capacidade de resposta fisiológica diminui à medida que o corpo vai reduzindo sua atividade e isso, além de afetar seu desempenho geral, afeta a forma como reage a doenças e infecções, com redução na capacidade de reparo tecidual e também com possíveis consequências cognitivas.

Um dos possíveis tratamentos para a alteração hormonal é a terapia de reposição, com o intuito de reverter consequências relacionadas. Entretanto, essas “alterações podem ser adaptações ao envelhecimento e intervenções hormonais podem levar a efeitos colaterais importantes” (Van Den Beld *et al.*, 2018), incluindo risco aumentado de desenvolvimento de diversos “tipos de câncer” (D'Alonzo *et al.*, 2019; Manson *et al.*, 2013) além de “complicações cardiovasculares” (Basaria, 2010), como “doença arterial coronariana” (Manson *et al.*, 2013).

EIXO HIPOTALÂMICO-PITUITÁRIO

Uma grande alteração em idosos se encontra no eixo hipotalâmico-pituitário. Esse eixo está envolvido, entre outras coisas, com a “homeostase metabólica” (Boucsein *et al.*, 2021; Stark *et al.*, 2015; Fujikawa, 2021). “O hipotálamo responde a hormônios e nutrientes com o objetivo de regular produção e homeostase de glicose” (LAPIERRE *et al.*, 2014). Hormônios como insulina, leptina, GLP-1 (hormônio semelhante ao glucagon tipo 1) e glucagon, junto com nutrientes como ácidos graxos, glicose e aminoácidos são responsáveis pela “modulação da produção de glicose hepática” (Lapierre *et al.*, 2014). A depender do tipo de feedback recebido pelo hipotálamo, a necessidade por glicose pode sofrer alterações, levando a aumento ou redução de hormônios que disponibilizam essa substância no organismo.

A glicose pode ser garantida a partir do consumo direto de carboidratos, ou através do consumo de reservas do organismo, como reservas de glicogênio hepático ou muscular, reservas de gordura, tecido adiposo, colesterol e triglicerídeos e de aminoácidos.

O hipotálamo é responsável pela ativação da glândula pituitária na liberação de hormônios que atuam em tecidos específicos. Do hipotálamo saem os hormônios que vão estimular através do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), ou bloquear, através da somatostatina (SRIF) a liberação do hormônio do crescimento (GH); estimular, a partir do hormônio liberador da

tireotrofina (TRH), a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH); estimular com o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A glândula pituitária ainda estimula a tireóide na produção de hormônios tireoidianos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) e estimula o córtex adrenal na liberação de cortisol.

HORMÔNIO LIBERADOR DA CORTICOTROFINA (CRH)

“O CRH é sintetizado no hipotálamo e liberado na eminência mediana onde estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela pituitária anterior” (Nichols, 1998). Esse hormônio é essencial para “adaptação ao estresse regulando o comportamento e as respostas autonômicas do eixo hipotalâmico-pituitário adrenal (HPA)” (Aguilera et Liu, 2012) na liberação do cortisol (George *et al.*, 2010). Os efeitos sistêmicos na adaptação ao estresse influenciam “pressão arterial, equilíbrio de sal e água, função imune e metabolismo energético celular” (Macfarlane *et al.*, 2008). Além da ação nas respostas ao estresse, os glicocorticóides também são importantes para o “crescimento e desenvolvimento celular” (Macfarlane *et al.*, 2008), “reparo tecidual, estabilidade do sistema imunológico e processos metabólicos” (Beaupere *et al.*, 2021).

No tecido adiposo, os glicocorticóides (Hill *et al.*, 2008), influenciam “a sensibilidade à insulina, o metabolismo de ácidos graxos, a diferenciação de adipócitos, a expressão de adipocinas e a distribuição de gordura no corpo” (Stimson *et al.*, 2009). O “cortisol possui uma ritmicidade circadiana” (Hirotsu *et al.*, 2015) em que “o ponto de menor concentração ocorre próximo à meia-noite, com aumento de níveis 2-3 horas após o início do sono, aumentando para seu ponto máximo durante a manhã, aproximadamente às 9 horas e decrescendo ao longo do dia” (Chan et Debono, 2010). No envelhecimento, há uma mudança na liberação circadiana desse hormônio. Há um “atraso progressivo no início do período quiescente noturno” (Van Cauter *et al.*, 1998), período de menor concentração e um “avanço no início da elevação matutina” (Van Cauter *et al.*, 1998). Além dessa alteração da ritmicidade, há também um “aumento nos níveis séricos diários de cortisol em idosos” (Yiallouris *et al.*, 2019).

CORTISOL X ESTRESSE

“Aferências neurais do tronco encefálico e do sistema límbico levam a respostas de

neurônios CRH” (Aguilera et Liu, 2012). Sua ativação está relacionada a adaptações a distúrbios internos ou externos e pode ter como função o aumento da disponibilidade de energia para a resposta de luta ou fuga. “Estressores detectados por órgãos dos sentidos geram sinais que passam por sistemas de mediação localizados na amígdala, sistema límbico e córtex pré-frontal” (De Mello *et al.*, 2003), “para processar e avaliar a informação relacionada ao estresse e favorecer respostas de regulação pelo eixo HPA e por atividade do locus coeruleus-norepinefrina, além de outros sistemas efetores” (De Mello *et al.*, 2003). O “cortisol” (Hill *et al.*, 2008), assim como o “glucagon” (Adeva-Andany *et al.*, 2018) podem atuar em diferentes tecidos, levando a respostas diversas. “No músculo esquelético, leva a quebra de proteínas em aminoácidos; no tecido adiposo, leva a hidrólise de triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol; no fígado, leva a gliconeogênese, elevando os níveis de carboidratos para produção de energia” (Hill *et al.*, 2008; Adeva-Andany *et al.*, 2018).

O “cortisol” (Macfarlane *et al.*, 2008) possui ações anabólicas, “aumentando a taxa de gliconeogênese na liberação de glicose hepática” (Adeva-Andany *et al.*, 2018, Khani e Tayek, 2001) e catabólicas, estimulando a degradação de proteínas, levando à “glicólise” (Andrews e Walker, 1999). Os glicocorticóides induzem “resistência à insulina, hiperglicemia” (Kuo *et al.*, 2015) e “hiperlipidemia” (Ferris et Kahn, 2012), “aumentam a quebra de proteína muscular, lipólise de tecido adiposo e gliconeogênese hepática e reduzem a utilização de glicose” (Geer *et al.*, 2014), elevando sua concentração. O estresse pode levar a uma possível redução da degradação de glicocorticóides na corrente sanguínea. Cohen *et al.* (2012), propôs um “modelo em que o estresse crônico resulta em uma resistência ao receptor glicocorticóide (GCR) que, por sua vez, leva a uma falha na redução da resposta inflamatória”. “Falhas no sistema de absorção de glicose mediada por insulina é uma das primeiras manifestações de resistência à insulina e é um fator crítico no desenvolvimento de diabetes mellitus não-insulino dependente” (Coderre *et al.*, 1996).

Há uma prevalência de diabetes tipo 2 nos EUA, que “varia entre 22 a 33% entre adultos acima de 65 anos” (Chentli e Mahgoun, 2015). No Brasil, em um estudo por Santos *et al.* (2018), no Piauí, “verificou-se maior prevalência de idosos com diabetes mellitus do tipo 2 (76,1%), do sexo feminino (61,2%) e na faixa etária dos sessenta a 64 anos (35,1%)”.

ESTRESSE FÍSICO X PSICOLÓGICO

No estresse físico, assim como no psicológico, aumentos da produção de GC acontecem

pela necessidade de “aumento na geração de energia” (Jeon et Ha, 2015) em que comportamentos de luta ou fuga requerem sua disponibilização imediata, dificultando a “secreção de insulina e levando ao aumento da disponibilidade de glicose hepática” (Adam *et al.*, 2010).

A principal função de GC é de manutenção dos níveis de glicose cerebral, uma vez que a glicose é sua “fonte primária de energia” (Kuo *et al.*, 2015). Para tanto, além de aumentar a produção energética, os GC precisam reduzir a produção, bem como a “absorção periférica de glicose” (Rizza *et al.* 1982), como nos “músculos esqueléticos e tecido adiposo branco (WAT)” (Kuo *et al.*, 2015), com “redução de fluxo sanguíneo local” (Mangos *et al.*, 2000).

O estresse crônico favorece um “efeito diabetogênico ao interferir com inibição direta da secreção de insulina das células beta pancreáticas, redução na absorção de glicose através da insulina, e distúrbio na sinalização da cascata de insulina no músculo esquelético” (Adam *et al.*, 2010).

Heijnen *et al.* (2016) observou que tanto o estresse físico quanto o psicológico percorrem uma mesma cadeia de ativação. “O estresse leva à produção e liberação do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) favorecendo a ativação do receptor CRH na glândula pituitária anterior para estimular a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que estimula a produção e secreção de cortisol pelo córtex adrenal” (Slominski, 2009). Gouarné *et al.* (2005) observou que o cortisol é inativado em cortisona e essa inativação é diretamente proporcional ao incremento de exercícios. A inativação do cortisol em cortisona favorece a ligação da aldosterona ao seu receptor (Gomez-Sanchez et Gomez-Sanchez, 2014), podendo reduzir os efeitos sistêmicos do cortisol. No entanto, uma resposta diverge a depender do tipo de estresse. Enquanto há uma elevação de GH durante estresse físico agudo, “no estresse psicológico, respostas ao GH são raramente observadas” (Ranabir et Reetu, 2011).

Em sua função anabólica, o cortisol leva à produção de glicose a partir da gliconeogênese. Essa produção pode ter relação com uma redução dos níveis sistêmicos de glicose, bem como pelo aumento da necessidade energética. “A produção de glicose hepática, durante hipoglicemia leve induzida por insulina parece ter relação com ativação de glicogenólise, sendo a glicogenólise estimulada de maneira mais lenta, possuindo papel importante na manutenção da glicose, quando a hipoglicemia se mantém por períodos mais longos de tempo” (Caprio *et al.*, 1992). A gliconeogênese tem seu aumento após 2 horas e atinge seu máximo após 3 horas de hipoglicemia (Lecavalier *et al.*, 1989), sendo que a resposta ao cortisol ocorre entre 3 e 4 horas de jejum (Khani e Tayek, 2001). Adrenalina e glucagon são sinergistas na produção de glicose. “Ao incorporar

cortisol a uma infusão de adrenalina e glucagon, os efeitos são dobrados para a produção na concentração de glicose quando comparados à infusão de adrenalina e glucagon isolados” (Khani e Tayek, 2001).

No entanto, o excesso crônico de glicocorticóides pode ter como consequências “obesidade, osteoporose, hiperglicemia, resposta inadequada às infecções” (Macfarlane *et al.*, 2008) e “hipertensão” (Baid e Nieman, 2004; Mangos *et al.*, 2000). O aumento no cortisol sistêmico leva a um feedback negativo para uma “resposta cerebral para a interrupção da secreção de cortisol” (Adam et Epel, 2007).

RECEPTORES MINERALOCORTICÓIDE E GLICOCORTICOIDE

Os receptores mineralocorticóides (MR) e glicocorticóides (GR) são os sítios de ligação para mineralocorticóides (aldosterona) e glicocorticóides (cortisol) (Funder, 2005). O receptor glicocorticóide tipo 2 (GR) possui uma distribuição mais ampla e está “presente na maioria das regiões cerebrais e tipos celulares, enquanto o mineralocorticóide tipo I (MR) é principalmente expresso no sistema límbico, como hipocampo e amígdala e córtex pré-frontal” (Koning *et al.*, 2019) e está localizado em sítios mais específicos como o “néfron distal, cólon e glândulas sudoríparas” (Macfarlane *et al.*, 2008). “MR possui afinidade de ligação semelhante para cortisol e aldosterona” (Gomez-Sanchez e Gomez-Sanchez, 2014) nos humanos, “sendo a afinidade do cortisol ao MR maior do que para o GR” (Payne e Nadel, 2004).

O cérebro é um alvo importante para ação dos corticóides que “são mediados pelo MR, de alta afinidade e pelo GR, de baixa afinidade” (Koning *et al.*, 2019). Por essa diferença na afinidade dos receptores aos corticóides, “MR responde a níveis mais baixos de GC” (Paredes e Ribeiro, 2014), enquanto GR possui ativação durante os “picos circadianos de secreção de glucocorticóides” (Koning *et al.*, 2019). Durante períodos de estresse, o cortisol pode apresentar um “aumento de até 9 vezes, quando comparado a períodos sem estresse” (Cay *et al.*, 2018). A ocupação de GR ocorre após “ativação extensiva de receptores MR” (Payne e Nadel, 2004). Os MRs cerebrais são principalmente ativados por cortisol e corticosterona, porém, em algumas regiões, o MR “se liga à aldosterona para controlar a fisiologia e o comportamento em relação ao equilíbrio de sal” (Koning *et al.*, 2019).

O estresse crônico leva a uma exposição prolongada a glicocorticóide, exercendo “efeitos diabotogênicos, ao interferir com a ação da insulina em vários níveis” (Adam *et al.*, 2010).

Deficiência de glicocorticóides leva a um aumento na sensibilidade à insulina, elevando o risco de hipoglicemia, enquanto excesso de glicocorticóides está associado com resistência à insulina e tendência à hiperglicemia (Lambillotte *et al.*, 1997).

Duas isoenzimas são responsáveis pela ativação ou inativação de cortisol (Kargl *et al.*, 2017). A enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11 β -HSD2) é responsável pela oxidação de cortisol ativo (F) em cortisona inativa (E), em que o complexo hormônio-receptor de mineralocorticóide se torna inativo (Kargl *et al.*, 2017). “Em tecidos epiteliais, a enzima 11- β HSD2 permite que a aldosterona faça a ativação seletiva do MR, convertendo cortisol em cortisona e NAD em NADH” (Funder, 2005). Essa enzima permite que o MR epitelial, mesmo ocupado, não seja ativado pelo cortisol (Funder, 2005).

A 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase 1 (11 β -HSD1), por sua vez, é responsável pela ativação de cortisol (F) a partir da cortisona (E) (Paulsen *et al.*, 2006; Moore *et al.*, 1999), podendo levar à saturação de MR.

11 β -HSD1 é uma enzima dependente de NADP e 11 β -HSD2 é dependente de NAD⁺ (Moore *et al.*, 1999). NAD⁺ está relacionado à produção energética e liberação de ATP (Cuenoud *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2020; Luengo *et al.*, 2021), ao passo que o NADP é importante para proteção contra o estresse oxidativo (Tarafdar e Pula, 2018; BATINIC-Haberle e Benov, 2008; Ge *et al.*, 2020) e aumento da produção de radicais livres (Barbosa *et al.*, 2010) e está relacionado à produção de ribulose-5-fosfato (Narsimulu *et al.*, 2021), “importante na sobrevivência e proliferação celular” (Ge *et al.*, 2020) e liberação de CO₂, produzido pelo aumento da respiração celular. NAD⁺ é produzido a partir de síntese de vitamina B3 e de triptofano da dieta e é convertido em NADH. Acréscimos de NADH estão relacionados a situações de redução da oxigenação. NADP, por sua vez, é sintetizado a partir de uma bifurcação da glicólise em que, a partir da glicose-6-fosfato, há uma série de reações para gerar a frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato a partir do ciclo das pentoses fosfato, porém, sem geração de ATP (Ge *et al.*, 2020, Cho *et al.*, 2018).

Há uma redução sistêmica em NAD⁺ no envelhecimento (Russell-Aulet *et al.*, 2001; Johnson e Imai, 2018) que pode levar a uma desregulação de vários processos que dependem dessa enzima para acontecer, como a liberação de cortisol. O NADPH, “que depende do NAD⁺ para sua síntese” (Bradshaw, 2019), também tem seus níveis reduzidos.

HORMÔNIO LIBERADOR DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GHRH)

O hipotálamo possui dois hormônios que estão relacionados à secreção do hormônio do crescimento (GH). O hormônio de liberação do GH (GHRH) é o hormônio relacionado à estimulação do GH e a somatostatina (SRIF) inibe sua liberação.

O GH, sendo secretado pela glândula pituitária anterior, afeta diretamente a proliferação e diferenciação celular e está associado com crescimento tecidual, principalmente músculos e ossos. Entre as possíveis funções do GH estão, “mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo para geração de energia, aumento da capacidade de oxidação de gordura, aumento do gasto energético” (Cruzat *et al.*, 2008), na “homeostase tecidual” (Bailes e Soloviev, 2021), sendo sua mais conhecida função “relacionada ao crescimento tecidual e somático” (Wasinski *et al.*, 2019). Apesar das ações positivas do GH, sua ingestão em altas doses pode levar à “hiperglicemia” (Sharma *et al.*, 2020) e “resistência à insulina” (Møller e Jørgensen, 2009), com aumento do risco de diabetes (Kim e Park, 2017; Poidvin *et al.*, 2017; Ferraù *et al.*, 2018) e facilitação de crescimento tumoral, “a partir de proliferação de células normais e malignas, via receptor de IGF-1” (Spinola e Castro, 2005).

Os níveis plasmáticos de GH têm seu pico durante a fase de maturação, “logo após haver atingido a altura final e a completa maturidade física e continua decrescendo durante as décadas seguintes” (Bartke, 2019). Há uma atenuação do GHRH hipotalâmico em idosos, podendo ser causado por redução na frequência de pulsos ou na sua secreção (Russel-Aulet *et al.*, 2001). Como resposta, “há uma atenuação da frequência ou amplitude da secreção de GH” (Russel-Aulet *et al.*, 2001).

O eixo GH/IGF-1 pode desempenhar um papel importante no sistema nervoso central, incluindo o crescimento, o desenvolvimento e a proteção neuronal, podendo influenciar, inclusive, o “humor e a cognição” (Donahue *et al.*, 2006). Receptores de GH e IGF-1 estão localizados em várias regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, uma região que está relacionada a processos cognitivos como “memória” (Donahue *et al.*, 2006) e “aprendizado” (Rhodin *et al.*, 2014; Nyberg e Hallberg, 2013). Receptores de GH expressos no hipocampo e córtex frontal podem mediar aspectos de memória e cognição” (Nyberg e Hallberg, 2013). Apesar de vários mecanismos contribuírem para o declínio da função cognitiva relacionada ao envelhecimento, “o efeito da redução da secreção de GH combinada com a redução da densidade de ligação de GH pode ser importante” (Nyberg e Hallberg, 2013). Essa redução tem consequência na concentração do fator

de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O IGF-1, está relacionado com “a regulação do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF)” (Jeon e Ha, 2015) que “possui importância na regulação da neurogênese e no crescimento e diferenciação de neurônios do encéfalo” (Jeon e Ha, 2015). “BDNF e IGF-1 promovem o desenvolvimento e manutenção de circuitos neurais” (Robinson-Agramonte *et al.*, 2022), “angiogênese” (Lin *et al.*, 2017), porém, o IGF-1 pode estar envolvido no “desenvolvimento de câncer” (Ferreira Mendes *et al.*, 2020).

Reduções fisiológicas de GH e melatonina em pacientes idosos podem estar relacionadas a vários efeitos negativos. Pacientes com Doença de Alzheimer e Parkinson mostram uma redução na “melatonina” (Chen *et al.*, 2020), “GH” (Bianchi *et al.*, 2017) e “IGF-1” (Gasperi e Castellano, 2010; Walser *et al.*, 2021). A administração exógena de GH em níveis menores foi capaz de levar a melhora na mobilidade (atividade e velocidade de movimento) e cognição (memória de trabalho) em ratos jovens e velhos (Barceló *et al.*, 2016).

HORMÔNIO LIBERADOR DE TIREOTROPINA (TRH)

O hormônio liberador de tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo, estimula a pituitária a liberar o hormônio tireostimulante (TSH) que, por sua vez, induz a glândula tireóide a liberar os hormônios tireoidianos (triiodotironina - T3 e tiroxina - T4). “Os hormônios tireoidianos são importantes para o desenvolvimento normal, bem como para a regulação do metabolismo” (Mullur *et al.*, 2014), além da manutenção e adaptação da termogênese (Silva, 1995; Yau e Yen, 2020; Iwen *et al.*, 2018).

A glândula tireóide é responsável pela secreção dos hormônios tireoidianos e o T3 é a forma ativa e apenas 20% desse hormônio é secretado pela tireóide (Abdalla e Bianco, 2014), os outros 80% são produzidos a partir da “monodesiodação de T4” (MAIA *et al.*, 2005). O hormônio T4 é, deiodinado para T3 nos tecidos periféricos, sendo que a maior parte dessa deiodinação acontece no fígado através de uma enzima catalisadora, a iodotironina deiodinase tipo 1 (D1) (Maia *et al.*, 2005). São três iodotironinas deiodinases que favorecem as reações em T3 e T4. A iodotironina deiodinase tipo 1 (D1) e a iodotironina deiodinase tipo 2 (D2), enzimas ativadoras que convertem o pró-hormônio T4 em sua forma bioativa T3 (Bianco *et al.*, 2002; Souza Meyer *et al.*, 2007), enquanto a iodotironina deiodinase tipo 3 (D3) possui atividade de inativação dos hormônios tireoidianos, convertendo T4 em rT3 (T3 reverso) e T3 em T2 (Bianco *et al.*, 2002; Ramadan *et al.*, 2011; Arrojo *et al.*, 2013). Apesar de ser uma enzima com capacidade de ativação de T3, “ao atuar

em anel externo” (Larsen, 2009), D1 também pode atuar no “anel interno” (Maia *et al.*, 2011), resultando na geração de “triodotironina reversa (rT3) inativa” (Bianco e Da Conceição, 2018; Sabatino *et al.*, 2021). Davis *et al.* (2021), propõem que T4, assim como rT3, podem “apresentar atividades não genômicas”, que ocorrem sem transcrição e sem a necessidade de síntese protéica. Axelband *et al.* (2011) também propõem que “T3 também possui atividade não genômica”. “Em eritrócitos humanos intactos e maduros, assim como em membranas de sarcolema isolados de músculo estriado e miocardiócitos, hormônio tireoidiano, em concentrações fisiológicas livres, aumentou, consideravelmente a Ca²⁺-ATPase” (Davis *et al.*, 2016). A deiodinase tipo 2 (D2), responsável pela “conversão de T4 em T3, nos astrócitos, é modulada tanto por T4 quanto por T4 and 3',5',3-triiodothyronine (rT3)80,81. A” (Davis *et al.*, 2016).

As iodotironinas deiodinases estão presentes em diversos tecidos do corpo. “D1 está presente nos rins, fígado, glândulas pituitárias e tireóide” (Campos-Barros *et al.*, 2000). D2 está presente no “sistema nervoso central” (Luongo *et al.*, 2015), “predominantemente em astrócitos e tanícitos do terceiro ventrículo, além da eminência mediana” (Guadaño-Ferraz *et al.*, 1997). “hipotálamo” (Werneck de Castro *et al.*, 2015), “tecido adiposo marrom (BAT), músculo esquelético” (Mullur *et al.*, 2014) e “glândula pituitária” (Campos-Barros *et al.*, 2000), “DIO2 é considerado o principal responsável pela produção local de T3 nas células” (Sabatino *et al.*, 2021). “D3 é abundante na placenta e sistema nervoso central” (Campos-Barros *et al.*, 2000), “encéfalo” (Sernandez e stohn, 2018), e “útero” (Huang, 2005).

Os mecanismos de regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóideo acontecem por feedback em que aumentos dos hormônios T3 e T4 circulantes levam, de maneira independente, à redução da expressão e secreção dos hormônios TRH e TSH (Arrojo *et al.*, 2013; Fekete e Lechan, 2007). Além deles, a leptina, “proteína produzida especialmente pelas células de gordura e secretada na corrente sanguínea” (Hsuchou *et al.*, 1985), “fornece informações sobre as fontes de energia disponíveis” (Jéquier, 2002), levando ao aumento de gasto energético ou da necessidade de consumo alimentar. A redução na sinalização de leptina no hipotálamo leva ao aumento de apetite e redução do gasto energético. Como consequência, “há supressão da reprodução, do crescimento linear e do eixo tireoidiano, além da ativação do eixo do estresse” (Flier *et al.*, 2000).

Entre os processos metabólicos estimulados a partir do hipotálamo e que são influenciados pelos hormônios tireoidianos estão: taxa metabólica basal, gliconeogênese, glicogenólise, síntese protéica, lipogênese, termogênese. O aumento da necessidade basal dos hormônios tireoidianos

está ligado a processos de manutenção do metabolismo em situações de redução do consumo calórico por período prolongado (jejum) e por necessidade de aumento da temperatura corporal (frio).

ALTERAÇÕES NO EIXO HIPOTALÂMICO-PITUITÁRIO-TIREÓIDE

Alterações nas funções do eixo hipotalâmico-pituitário-tireóideo estão presentes no envelhecimento. Disfunções tireoidianas aumentam com o avanço da idade, sendo que distúrbios subclínicos são mais frequentes do que doenças clinicamente evidentes. “Diferentemente do que ocorre com os jovens, os sintomas são mais sutis e podem ser atribuídos ao envelhecimento normal” (Gesing, 2015), impedindo um melhor diagnóstico. Dessa maneira, duas situações podem estar presentes no envelhecimento, o hipotireoidismo subclínico e o hipertireoidismo subclínico.

“Hipotireoidismo é definido pelo aumento das taxas de TSH, junto com redução de triiodotironina livre (fT3) e tiroxina livre (fT4)” (Calsolaro *et al.*, 2019) enquanto o hipotireoidismo subclínico é definido por níveis séricos de T4 e T3 livres dentro das taxas normais de referência, enquanto há um “aumento da taxa de TSH” (Biondi e Cooper, 2008). “A maior incidência de hipotireoidismo subclínico é em pacientes do sexo feminino, com mais de 60 anos de idade, podendo alcançar, nesta faixa etária, índices de 15%” (Romaldini *et al.*, 2004).

Hipertireoidismo é caracterizado por uma redução nos níveis de TSH e aumento de níveis séricos de T3 e de T4 livre (fT4). No hipertireoidismo subclínico, “os níveis de TSH se apresentam baixos ou indetectáveis” (Donangelo e Suh, 2017; Ross *et al.*, 2016), porém, com níveis de fT3 e fT4 dentro de uma faixa normal.

Ambas condições são de importante diagnóstico, uma vez que o hipotireoidismo subclínico está relacionado a condições como “constipação, ressecamento dérmico, disfunção cognitiva e depressão” (Meneilly, 2005) e o hipertireoidismo subclínico está relacionado a “redução da massa corporal, osteoporose, fibrilação atrial, eventos embólicos” (Santos Palacios *et al.*, 2012), fraqueza muscular, tremor, sintomas neuropsiquiátricos (Ross *et al.*, 2016), fibrilação atrial e colapso cardiovascular (Donangelo e Suh, 2017).

A ATIVIDADE FÍSICA COMO REGULADOR HORMONAL

A atividade física é um estressor que leva à resposta pelo eixo HPA e leva a diversos

comportamentos necessários para adaptação do organismo em uma necessidade aumentada por oxigênio e glicose. A ativação muscular crescente está ligada a uma elevação da demanda energética antes de um incremento da resposta respiratória. Para tanto, há uma adaptação de vários sistemas que incluem mecanismos de produção energética e que requerem a inibição de seu consumo por tecidos com menor demanda, levando a uma alteração, inclusive, de fluxo sanguíneo. A ativação muscular acontece por meio de dois mecanismos: aeróbico e anaeróbico. O mecanismo anaeróbico independe do aumento de consumo de oxigênio, sendo uma ativação breve, de aproximadamente 40 segundos, no início da atividade física (Arkader *et al.*, 2016). A ativação aeróbica, por outro lado, é oxigênio-dependente e possui uma resposta mais sustentada (Arkader *et al.*, 2016). Ambas ativações (aeróbica e anaeróbica) acontecem em grupos musculares diferentes, fibras de contração rápida e lenta. As fibras musculares brancas, de menor sustentação e maior velocidade, possuem ativação preferencialmente anaeróbica, em que a energia é produzida por via glicolítica, levando à acúmulo de lactato (Zierath e Hawley, 2004) e são ativadas quando há incrementos na necessidade muscular, como no início de atividades físicas. As fibras musculares vermelhas, de maior sustentação e menor velocidade, são preferencialmente ativadas por respiração aeróbica, sendo necessárias na manutenção da postura (Glancy e Balaban, 2011) e “utilizam preferencialmente ácidos graxos livres (AGL) como substrato para ATP” (Baskin *et al.*, 2015). As diferenças nessas ativações musculares sugerem, inclusive, alteração no número de mitocôndrias nas fibras musculares, uma vez que estão relacionadas à respiração celular. “A maior capacidade oxidativa das fibras vermelhas se deve, em parte, a um conteúdo mitocondrial duas a três vezes maior que nas fibras brancas” (Glancy e Balaban, 2011).

A ATP é considerada o principal combustível para manutenção de ativações musculares. Sua geração depende de glicose sanguínea e “glicogênio muscular” (Lima-Silva *et al.*, 2007) e “hepático” (Gallis *et al.*, 2011). Seu uso, a partir dessas fontes, independe de oxigenação e há incremento da respiração anaeróbica e a transformação de piruvato em lactato, elevando a glicólise. Ao utilizar o glicogênio, lactato e gás carbônico (CO₂) são gerados como produtos, elevando a pressão arterial de CO₂ (PaCO₂) e liberando ions de hidrogenio (H⁺). Esse aumento da acidose metabólica, a partir de liberação de ácido láctico/H⁺, levaria à “estimulação de quimiorreceptores periféricos para aumento da respiração” (Bruce, 2017). No entanto, ainda não há consenso sobre esse comportamento para a hiperpneia, uma vez que parece haver um sistema multicausal para o aumento da ventilação durante o exercício. O aumento da ventilação gera ativação da respiração celular, oxigênio-dependente, com consumo de ácidos graxos para geração

de ATP a partir da oxidação fosforilativa. A redução da glicose plasmática leva a ativação de glucagon, resultando na liberação de cortisol, GH e hormônios tireoidianos que têm como objetivo, a quebra de adipócitos para o fornecimento de energia. O processo de respiração anaeróbica é rápido na produção de ATP, porém, sua geração é menor do que no processo aeróbico.

A glicose é liberada na corrente sanguínea, e uma “redução na sensibilidade à insulina” (Del Rincon *et al.*, 2007; Takano *et al.*, 2001) acontece como resposta ao GH, ao “glucagon” (Adevana-Adany *et al.*, 2018) e ao cortisol (Geer *et al.*, 2014). A redução do transporte de glicose para células dos diversos tecidos do organismo pode estar relacionada com o favorecimento de células neurais (Del Rincon *et al.*, 2007) contra os efeitos da hipoglicemia.

A resposta celular inclui o aumento da respiração aeróbica, com aumento de consumo de adenosina trifosfato (ATP) e produção de nicotinamida dinucleotídeo (NAD⁺) através do ciclo de Krebs. “NAD se encontra ativa no citoplasma durante a glicólise e na mitocôndria durante a fosforilação oxidativa, para a produção de ATP” (BUGAJ *et al.*, 2020). “A razão da redução NAD⁺/NADH apresentou relação positiva com o nível de ATP e razão de produção de energia, respectivamente” (Cuenoud *et al.*, 2020). Aumento nos níveis de NAD⁺ está relacionada a aumento na longevidade (YAKU *et al.*, 2018) e essas alterações estão relacionadas com “exercício” (De Guia *et al.*, 2019) e “estímulo nutricional” (Okabe *et al.*, 2019). A forma fosforilada e reduzida de NAD⁺ (i.e., NADPH) surge como uma molécula de importância “para reagir a dano oxidativo e outras reações de detoxificação” (Pollak *et al.*, 2007).

O exercício físico está relacionado a aumento de serotonina (5HT) pela síntese de triptofano (Chaouloff *et al.*, 1989) e pelo aumento de GH induzido como resultado da cadeia de estresse físico (Heijnen *et al.*, 2016; De Rezende Gomes *et al.*, 2004) e pela liberação de 5HT_{1D}, “receptor de serotonina implicado no controle de secreção de GH” (Valverde *et al.*, 2000). O aumento de GH aumenta também a glicemia e a maior secreção de insulina. O estresse físico ainda leva a uma inativação de cortisol em cortisona e a feedback negativo na glândula pituitária anterior, reduzindo a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) induzindo uma menor secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e, portanto, resultando em menor liberação do cortisol a níveis pré-exercício.

O exercício físico é considerado um potente estimulador da síntese de GH. Fatores como intensidade, volume e frequência podem influenciar a concentração de GH (Wideman *et al.*, 2002). O GH afeta o sistema límbico, relacionado ao bem-estar, áreas hipotalâmicas, associadas à regulação hormonal. A desregulação na produção de GH pode levar a “dificuldades na saúde

mental, incluindo a percepção de alerta, redução no bem-estar e redução da memória e das capacidades cognitivas” (Nyberg e Hallberg, 2013). A memória motora também está relacionada à regulação do GH, sendo sua manutenção importante em pacientes que apresentam declínio neurocognitivo, uma vez que a incapacidade da manutenção física leva a um comprometimento da mobilidade e da independência desses pacientes.

Atividade física leva a aumentos de GH (Wideman *et al.*, 2002; Roemmich e Rogol, 1997), “aumento na secreção de TRH, T3 e T4” (Altaye *et al.*, 2019), pela tireóide, podendo levar à redução na atividade de cortisol, com aumento na inativação em cortisona. Essas alterações hormonais podem ser mantidas enquanto o exercício físico estiver sendo realizado. Após sua conclusão, o T3 gera um feedback negativo para o hipotálamo que reduz a secreção do TSH, alterando toda a cadeia secretora dos hormônios tireoidianos.

Ribeiro *et al.* (2004) observaram comportamentos da insulina e do GH após exercício de intensidades moderada e alta. Houve tendência à redução nos níveis plasmáticos de insulina e de aumento de GH, sem alteração nos níveis de somatostatina, nos exercícios de intensidade moderada. Exercícios de alta intensidade, com período similar, levou a decréscimo semelhante de insulina plasmática, com aumento muito maior do GH plasmático, sem alteração de somatostatina. Aumentos na liberação do hormônio do crescimento (GH) favorecem “redução de 11 β -HSD1” (Stuart *et al.*, 2022) e “aumento de 11 β -HSD2” (Paulsen *et al.*, 2006), reduzindo a ativação de cortisol, aumentando a ligação de aldosterona ao MR e reduzindo a ativação de GR.

CONCLUSÃO

A atividade física é um forte aliado na manutenção das necessidades fisiológicas do organismo. Há alterações na secreção de hormônios que estão relacionados ao metabolismo celular no envelhecimento, implicando em mudanças na capacidade de reparo tecidual, podendo levar a lentificação, bem como a redução de sua eficácia. Além disso, a redução na ativação física de um organismo pode estar relacionada a aumento no estresse oxidativo que favorece a liberação de radicais livres, implicados em processos inflamatórios.

A regularidade do exercício físico leva a uma manutenção dos níveis hormonais: há aumento da secreção de GH, pelo incremento das atividades físicas, há estímulo na conversão de T4 em T3 periférico, há redução de cortisol, sendo convertido em cortisona. Essas estimulações são importantes para o metabolismo de glicose, consumo de ácidos graxos e glicerol, podendo

estar implicados na redução de taxas de glicemia e colesterol. Além disso, há uma relação positiva entre atividades físicas, secreção de serotonina e melatonina que estão diretamente relacionadas à melhora cognitiva.

Algumas perguntas ainda precisam de respostas. Da mesma maneira que pouca ou nenhuma atividade pode levar a redução na resposta de reparo tecidual, atividades extenuantes podem levar a aumento do processo inflamatório, não havendo ainda um parâmetro relacionado à quantidade ou até mesmo o tipo de exercício que possam levar a resultados mais positivos. Os parâmetros, em idosos, podem estar relacionados à sua capacidade na realização dos exercícios, às limitações físicas, ao interesse que demonstram e ao seu bem-estar. Mais importante que a quantidade de exercícios, sempre será a qualidade, a execução, a capacidade de aprendizado e seu interesse que influenciam sua qualidade de vida e independência.

REFERÊNCIAS

- Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov;81(5):633-41, 2014. <https://doi.org/10.1111/cen.12538>. PMID: 25040645.
- Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91(4):449-58. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>. PMID: 17543357.
- Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018 Dec 20;15:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.12.005>. PMID: 30619718.
- Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(1):67-84. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.08.002>
- Altaye KZ, Mondal S, Legesse K, Abdulkedir M. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019 Jul 23;5(1):e000524. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000524>. PMID: 31423321.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*. 1999 May;96(5):513-23. <https://doi.org/10.1042/cs0960513>. PMID: 10209084.
- Anyanwu, EC. Neurochemical changes in the aging process: implications in medication in the elderly. *The Scientific World Journal*. 2007 Feb;7:1603-10. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.112>
- Arkader R, Rosa MR, Moretti G. Physiological changes of exercise of thermogenesis, thyroid homeostasis and inflammation. *Endocrinol Metab Int J*. 2016;3(4):85-8. <https://doi.org/10.15406/emij.2016.03.00055>
- Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck-De-Castro JP, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3956-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.019>

Axelband F, Dias J, Ferrão FM, Einicker-Lamas M. Nongenomic signaling pathways triggered by thyroid hormones and their metabolite 3-iodothyronamine on the cardiovascular system. *J Cell Physiol.* 2011 Jan;226(1):21-8. <https://doi.org/10.1002/jcp.22325>

Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2004 Dec;6(6):493-9. <https://doi.org/10.1007/s11906-004-0046-0>. PMID: 15527696.

Bailes J, Soloviev M. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules.* 2021 Feb 4;11(2):217. <https://doi.org/10.3390/biom11020217>. PMID: 33557137.

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* 2010 Ago;23(4):629-43 <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>

Barceló P, Nicolau C, Gamundí A, Fiol MA, Tresguerres JA, Akaârîr M, Rial RV. Comparing the Behavioural Effects of Exogenous Growth Hormone and Melatonin in Young and Old Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5863402. <https://doi.org/10.1155/2016/5863402>. Epub 2016 Dec 5. PMID: 28050228; PMCID: PMC5165162.

Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health.* 2019 Jan;37(1):19-30. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180018>. Epub 2018 May 11. PMID: 29756419; PMCID: PMC630586

Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a "mediator" of systemic metabolism. *Cell Metab.* 2015 Feb 3;21(2):237-248. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.021>. PMID: 25651178; PMCID: PMC4398026.

Batinic-Haberle I, Benov LT. An SOD mimic protects NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase against oxidative inactivation. *Free Radical Research.* 2008; 42(7):618–624. <https://doi.org/10.1080/10715760802209639>

Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(2):623. <https://doi.org/10.3390/ijms22020623>

Bianchi VE, Locatelli V, Rizzi L. Neurotrophic and Neuroregenerative Effects of GH/IGF1. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 17;18(11):2441. <https://doi.org/10.3390/ijms18112441>. PMID: 29149058; PMCID: PMC5713408.

Bianco AC, Da Conceição RR. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Methods Mol Biol.* 2018;1801:67-83. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_8. PMID: 29892818; PMCID: PMC6668716.

Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002 Feb;23(1):38-89. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455>. PMID: 11844744.

Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 Feb;29(1):76-131. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0043>. Epub 2007 Nov 8. PMID: 17991805.

Boucsein A, Kamstra K, Tups A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis. *Journal of Neuroendocrinology.* 2021;33(4). <https://doi.org/10.1111/jne.12944>

Bradshaw PC. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients.* 2019 Feb 27;11(3):504. <https://doi.org/10.3390/nu11030504>. PMID: 30818813; PMCID: PMC6471790.

Brito De Sá RM, Motta LB, Oliveira FJ. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2007;10(2):217-30. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2007.10027>.

Bruce RM. The control of ventilation during exercise: a lesson in critical thinking. *Adv Physiol Educ.* 2017 Dec 1;41(4):539-547. <https://doi.org/10.1152/advan.00086.2017>. PMID: 29066604.

Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciênc. saúde coletiva.* 2013 Out;18(10):2949-56 <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001000019>

Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T, Bottari M, Caraccio N, Monzani F. Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? *Journal of the Endocrine Society.* 2019 Jan;3(1):146–58. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00207>

Campos-Barros A, Amma LL, Faris JS, Shailam R, Kelley MW, Forrest D. Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 1;97(3):1287-92. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1287>. PMID: 10655523; PMCID: PMC15599.

Caprio S, Napoli R, Saccà L, Tamborlane WV, Sherwin RS. Impaired stimulation of gluconeogenesis during prolonged hypoglycemia in intensively treated insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Oct;75(4):1076-80. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400874>. PMID: 1400874

Cay M, Ucar C, Senol D, Cevirgen F, Ozbag D, Altay Z, *et al.* Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. *North Clin Istanbul.* 2018;5(4):295–301. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.42103>

Chan S, Debono M. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010 Jun;1(3):129-38. <https://doi.org/10.1177/2042018810380214>. PMID: 23148157; PMCID: PMC3475279.

Chaouloff F, Laude D, Elghozi JL. Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals. *J Neural Transm.* 1989;78(2):121-30. <https://doi.org/10.1007/BF01252498>. PMID: 2478662.

Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules.* 2020; 10(8):1158. <https://doi.org/10.3390/biom10081158>

Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Nov-Dec;19(6):744-52. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.167553>. PMID: 26693423; PMCID: PMC4673801.

Cho ES, Cha YH, Kim HS, Kim NH, Yook JI. The Pentose Phosphate Pathway as a Potential Target for Cancer Therapy. *Biomol Ther (Seoul).* 2018 Jan 1;26(1):29-38. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.179>. PMID: 29212304; PMCID: PMC5746035.

Coderre L, Vallega GA, Pilch PF, Chipkin SR. In vivo effects of dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT-4) protein tissue distribution. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 1996; 271(4), E643–E648. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.4.E643>

Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Apr 17;109(16):5995-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22474371; PMCID: PMC3341031.

Conboy IM, Rando TA. Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle. *Cell Cycle.* 2005 Mar;4(3):407-10. <https://doi.org/10.4161/cc.4.3.1518>. Epub 2005 Mar 7. PMID: 15725724.

Cruzat VF, Donato Júnior J, Tirapegui J, Schneider CD. Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. *Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas.* 2008;44(4):549-62. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400003>

Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, Xin L. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 16;12:609517. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.609517>. PMID: 33390929; PMCID: PMC7772416.

D'alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 7;55(9):573. <https://doi.org/10.3390/medicina55090573>. PMID: 31500261; PMCID: PMC6780494.

Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Feb;12(2):111-21. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.205>. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26668118.

Davis PJ, Mousa SA, Lin HY. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone: The Integrin Component. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):319-352. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2019>. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):607. PMID: 32584192.

De Guia RM, Agerholm M, Nielsen, TS, Consitt LA, Søgaaard D, Helge JW, Larsen S, Brandauer J, Houmard JA, Treebak JT. Aerobic and resistance exercise training reverses age-dependent decline in NAD⁺ salvage capacity in human skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2019 Jul;7(12):e14139. <https://doi.org/10.14814/phy2.14139>. PMID: 31207144; PMCID: PMC6577427.

De Mello AAF, De Mello MF, Carpenter, LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003 Oct;5(4):231-8. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000400010>

De Rezende Gomes M, Santana De Oliveira Pires I, Alves De Castro I, Tirapegui J. Effect of moderate physical exercise on plasma and tissue levels of insulin-like growth factor-1 in adult rats. *Nutrition Research*; 2004;24(7), 555–564. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2004.04.003>

De Souza KA, Freitas FFQ, Castro AP, Oliveira CDB, De Almeida AAB, Souza KA. Prevalência de sintomas de depressão em idosos assistidos pela estratégia de saúde da família. *Rev. Min. Enferm*. 2017;21(e1018):1-7.

Del Rincon JP, Iida K, Gaylinn BD, Mccurdy CE, Leitner JW, Barbour LA, Kopchick JJ, Friedman JE, Draznin B, Thorne MO. Growth hormone regulation of p85 α expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1638-46. <https://doi.org/10.2337/db06-0299>. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17363744.

Donahue CP, Kosik KS, Shors TJ. Growth hormone is produced within the hippocampus where it responds to age, sex, and stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Apr;103 (15):6031-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507776103>

Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment? Allegheny Health Network, Pittsburgh, Pennsylvania *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Jun 1;95(11):710-6. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2017/0601/p710.html>

Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol*. 2007 Aug-Sep;28(2-3):97-114. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.04.002>. Epub 2007 May 21. PMID: 17588648; PMCID: PMC2000455.

Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 6;9:358. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00358>. PMID: 30034367; PMCID: PMC6043782.

Ferreira Mendes JM, De Faro Valverde L, Torres Andion Vidal M, Paredes BD, Coelho P, Allahdadi KJ, Coletta RD, Souza BSDF, Rocha CAG. Effects of IGF-1 on Proliferation, Angiogenesis, Tumor Stem Cell Populations and Activation of AKT and Hedgehog Pathways in Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(18):6487. <https://doi.org/10.3390/ijms21186487>

Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012 Nov;122(11):3854-7. <https://doi.org/10.1172/JCI66180>. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23093783; PMCID: PMC3484465

Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest*. 2000;105(7):859-61. <https://doi.org/10.1172/JCI9725>

Fujikawa T. Central regulation of glucose metabolism in an insulin-dependent and -independent manner. *Journal of Neuroendocrinology*. 2021;33(4). <https://doi.org/10.1111/jne.12941>

Funder JW. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail Rev*. 2005 Jan;10(1):15-22. <https://doi.org/10.1007/s10741-005-2344-2>. PMID: 15947887.

Gallis JL, Gin H, Roumes H. *et al*. A metabolic link between mitochondrial ATP synthesis and liver glycogen metabolism: NMR study in rats re-fed with butyrate and/or glucose. *Nutr Metab (Lond)* 8, 38 (2011). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-38>

Gasperi M, Castellano AE. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010;33(8), 587–591. <https://doi.org/10.1007/BF03346653>

Ge Tongxin, Yang Jiawen, Zhou Shihui, Wang Yuchen, Li Yakui, Tong Xuemei. The Role of the Pentose Phosphate Pathway in Diabetes and Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(365):365 <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00365>.

Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):75-102. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>. PMID: 24582093; PMCID: PMC3942672.

George SA, Khan S, Briggs H, Abelson, JL. CRH-stimulated cortisol release and food intake in healthy, non-obese adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 May;35(4):607-12. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.017>. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828258; PMCID: PMC2843773.

Gesing A. The thyroid gland and the process of aging. *Thyroid Res*. 2015;8(Suppl 1):A8. Published 2015 Jun 22. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-8-S1-A8>

Glancy B, Balaban RS. Protein composition and function of red and white skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(6):C1280-C1290. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00496.2010>

Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):965-94. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>. PMID: 24944027; PMCID: PMC4521600.

Gouarné C, Groussard C, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, Duclos M. Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Jul;37(7):1157-67. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000170099.10038.3b>

Guadaño-Ferraz A, Escámez MJ, Rausell E, Bernal J. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems. *J Neurosci*. 1999 May 1;19(9):3430-9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03430.1999>. PMID: 10212303; PMCID: PMC6782260.

Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of Aerobic Exercise - A Review. *Front Psychol*. 2016 Jan 7;6:1890. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01890>. PMID: 26779053; PMCID: PMC4703784.

Hernandez A, Stohn JP. The Type 3 Deiodinase: Epigenetic Control of Brain Thyroid Hormone Action and Neurological Function. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 19;19(6):1804. <https://doi.org/10.3390/ijms19061804>. PMID: 29921775; PMCID: PMC6032375.

Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J. Endocrinol Invest*. 2008 Jul;31(7):587-91. <https://doi.org/10.1007/BF03345606>. PMID: 18787373.

Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci*. 2015 Nov;8(3):143-52. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26779321; PMCID: PMC4688585.

Hsueh H, Wang Y, Cornelissen-Guillaume GG, Kastin AJ, Jang E, Halberg F, Pan W. Diminished leptin signaling can alter circadian rhythm of metabolic activity and feeding. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Oct 1;115(7):995-1003. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00630.2013>. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23869060; PMCID: PMC3798820.

Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):875-81. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.875>. PMID: 16131330.

Iwen KA, Oelkrug R, Brabant G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;60(3), R157–R170. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0319>

Jeon YK, Ha CH. Expression of brain-derived neurotrophic factor, IGF-1 and cortisol elicited by regular aerobic exercise in adolescents. *J Phys Ther Sci*. 2015 Mar;27(3):737-41. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.737>. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25931720; PMCID: PMC4395704.

Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;967:379-88. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04293.x>. PMID: 12079865.

Johnson S, Imai SI. Nad + biosynthesis, aging, and disease. *F1000Res*. 2018 Feb 1;7:132. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12120.1>. PMID: 29744033; PMCID: PMC5795269.

Kargl C, Arshad M, Salman F, Schurman RC, Del Corral P. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type-II activity is affected by grapefruit juice and intense muscular work. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Dec;61(6):556-61. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000296>. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28977167.

Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):739-47. <https://doi.org/10.1042/cs1010739>. PMID: 11724664.

Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Sep;22(3):145-152. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29025199; PMCID: PMC5642081.

Koning ACAM, Buurstede JC, Van Weert LTCM, Meijer OC. Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Brain: A Transcriptional Perspective. *J Endocr Soc*. 2019 Jul 24;3(10):1917-1930. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00158>. PMID: 31598572; PMCID: PMC6777400.

Kuo JZ, Guo X, Klein R, Klein BE, Genter P, Roll K, Hai Y, Goodarzi MO, Rotter JI, Chen YD, Ipp E. Adiponectin, Insulin Sensitivity and Diabetic Retinopathy in Latinos with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3348-55. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1221>. Epub 2015 May 28. PMID: 26020763; PMCID: PMC4570164.

- Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest.* 1997;99(3):414–423. <https://doi.org/10.1172/JCI119175>
- Lapierre MP, Abraham MA, Filippi BM. *et al.* Glucagon and lipid signaling in the hypothalamus. *Mamm Genome.* 2014;25:434–41. <https://doi.org/10.1007/s00335-014-9510-6>
- Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase in human skeletal muscle: new insights into its physiological role and regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1893-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0791>. PMID: 19494166; PMCID: PMC2690423.
- Lecavalier L, Bolli G, Cryer P, Gerich J. Contribution of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans. *Am. J. Physiol.* 1989;256, E844–E851. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1989.256.6.E844>
- Lechan RM, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. *Thyroid.* 2005 Aug;15(8):883-97. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.883>. PMID: 16131331.
- Lechan R, Fekete CSABA. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of metabolism. *Progress in brain research.* 2006;153:209-35. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)53012-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)53012-2).
- Leite-Cavalcanti C, Rodrigues-Gonçalves MC, Rios-Asciutti LS, Leite-Cavalcanti A. Prevalência de doenças crônicas e estado nutricional em um grupo de idosos brasileiros. *Rev. salud pública [Internet].* 2009;11(6):865-77. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642009000600003>
- Lima-Silva AE, Fernandes TC, De-Oliveira FR, Nakamura FY, Gevaerd M Da S. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. *Revista de Nutrição.* 2007;20(4), 417–429. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732007000400009>
- Luengo A, Li Z, Gui DY, Sullivan LB, Zagorulya M, Do BT, Ferreira R, Naamati A, Ali A, Lewis CA, Thomas CJ, Spranger S, Matheson NJ, Vander Heiden MG. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell.* 2021 Feb 18;81(4):691-707.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.012>. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33382985; PMCID: PMC8315838.
- Luongo C, Martin C, Vella K, Marsili A, Ambrosio R, Dentice M, Harney JW, Salvatore D, Zavacki AM, Larsen, PR. The selective loss of the type 2 iodothyronine deiodinase in mouse thyrotrophs increases basal TSH but blunts the thyrotropin response to hypothyroidism. *Endocrinology.* 2015 Feb;156(2):745-54. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1698>. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25456070; PMCID: PMC4298316.
- Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol.* 2008 May;197(2):189-204. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0054>. PMID: 18434349.
- Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, Schwalm MT, Ceretta RA, Ceretta LB, Quevedo J. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. *J. bras. psiquiatr.* 2019;65(1):28-35. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000100>
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest.* 2005 Sep;115(9):2524-33. <https://doi.org/10.1172/JCI25083>. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16127464; PMCID: PMC1190373.
- Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. (2011). Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Journal of Endocrinology.* 2001; 209(3):283–297. <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0481>

Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA. Cortisol inhibits cholinergic vasodilation in the human forearm. *Am J Hypertens*. 2000 Nov;13(11):1155-60. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)01201-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(00)01201-2). PMID: 11078174.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick M L, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, Lacroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene J K, O'sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace, RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>. PMID: 24084921; PMCID: PMC3963523.

Moore JS, Monson JP, Kaltsas G, Putignano P, Wood PJ, Sheppard MC, Besser GM, Taylor NF, Stewart PM. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4172-7. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6108>. PMID: 10566668.

Moreno CRC, Santos JLF, Lebrão ML, Ulhôa MA, Duarte YA. O. Problemas de sono em idosos estão associados a sexo feminino, dor e incontinência urinária. *Rev. bras. epidemiol*. 2019;21(Suppl 2):1-8. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180018.supl.2>

Moretti T, Moretti MP, Moretti M, Sakae TM, Sakae DY, Araújo D. Estado nutricional e prevalência de dislipidemias em idosos. *ACM arq. catarin. med.* [Internet] 2009;38(3):12-6. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/747.pdf>

Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):355-82. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>. PMID: 24692351; PMCID: PMC4044302.

Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009 Apr;30(2):152-77. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19240267.

Narsimulu B, Qureshi R, Jakkula P, Are S, Qureshi IA. Biophysical and Structural Characterization of Ribulose-5-phosphate Epimerase from *Leishmania donovani*. *ACS Omega*. 2021 Dec 17;7(1):548-564. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04967>. PMID: 35036723; PMCID: PMC8756792.

Nichols NR. Glucocorticoids and aging. *Functional Endocrinology of Aging*. 1998;29:1-26. <https://doi.org/10.1159/000061414>.

Nyberg F, Hallberg M. Growth hormone and cognitive function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jun;9(6):357-65. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.78>. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23629538.

Okabe K, Yaku K, Tobe K. *et al*. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci*. 2019; 26(34). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0527-8>

Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? *Rev Assoc Med Bras*. 2014 Jan-Feb;60(1):84-92 <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0527-8>

Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and metabolic changes of aging and the influence of lifestyle modifications. Thematic Review on Aging and Geriatric Medicine. 2021;96(3):788-814. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.01.017>

Paulsen SK, Pedersen SB, Jørgensen JO, Fisker S, Christiansen JS, Flyvbjerg A, Richelsen B. Growth hormone (GH) substitution in GH-deficient patients inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):1093-8. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.033>. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16368752.

Payne JD, Nadel L. Sleep, dreams, and memory consolidation: the role of the stress hormone cortisol. *Learn Mem.* 2004 Nov-Dec;11(6):671-8. <https://doi.org/10.1101/lm.77104>. PMID: 15576884; PMCID: PMC534695.

Pimenta FB, Pinho L, Silveira MF, Botelho ACC. Fatores associados a doenças crônicas em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família. *Ciênc. saúde coletiva.* 2015;20(8):2489-98. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015208.11742014>

Poidvin A, Weill A, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Risk of diabetes treated in early adulthood after growth hormone treatment of short stature in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1291-1298. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3145>. PMID: 28324032.

Pollak N, Dölle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides--small molecules with a multitude of functions. *Biochem J.* 2007;402(2):205-18. <https://doi.org/10.1042/BJ20061638>

Ramadan W, Marsili A, Larsen PR, Zavacki AM, Silva JE. Type-2 iodothyronine 5'deiodinase (D2) in skeletal muscle of C57Bl/6 mice. II. Evidence for a role of D2 in the hypermetabolism of thyroid hormone receptor alpha-deficient mice. *Endocrinology.* 2011 Aug;152(8):3093-102. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0139>. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21652727; PMCID: PMC3138235.

Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2011;15(1):18–22. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.77573>. PMID: 21584161; PMCID: PMC3079864.

Rhodin A, Von Ehren M, Skottheim B, Grönbladh A, Ortiz-Nieto F, Raininko R, Gordh T, And Nyberg F. GH improves cognition in pain patient. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:759-65. <https://doi.org/10.1111/aas.12309>

Ribeiro L, Calhau C, Pinheiro-Silva S, Santos A, Alçada M, Guimarães J, Pina A, Maia B, Pereira F, Pimentel F, Lopes H, Santos L, Gonçalves N, Cunha S, Viana P, Almeida J, Lopes A, Azevedo I. Exercício físico e insulina, hormona do crescimento e somatostatina [Impact of acute exercise intensity on plasma concentrations of insulin, growth hormone and somatostatin]. *Acta Med Port [Internet].* 2004 May-Jun;17(3):199-204. Portuguese. Epub 2004 Jun 30. PMID: 15929847. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1087/752>

Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-Induced Insulin Resistance in Man: Impaired Suppression of Glucose Production and Stimulation of Glucose Utilization due to a Postreceptor Defect of Insulin Action. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1982;54(1):131–138. <https://doi.org/10.1210/jcem-54-1-131>

Robinson-Agramonte MLA, Michalski B, Vidal-Martinez B, Hernández LR, Santiesteban MW, Fahnestock M. BDNF, proBDNF and IGF-1 serum levels in naïve and medicated subjects with autism. *Sci Rep.* 2022 Aug 12;12(1):13768. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17503-6>. PMID: 35962006; PMCID: PMC9374711.

Roemmich JN, Rogol AD. Exercise and growth hormone: does one affect the other? *J Pediatr.* 1997 Jul;131(1 Pt 2):S75-80. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70017-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70017-9). PMID: 9255234.

Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireóide: hipotiroidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2004;48(1):147–58. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100016>

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>. Erratum in: *Thyroid.* 2017 Nov;27(11):1462. PMID: 27521067.

Russell-Aulet M, Dimaraki EV, Jaffe CA, Demott-Friberg R, Barkan AL. Aging-related growth hormone (GH) decrease is a selective hypothalamic GH-releasing hormone pulse amplitude mediated phenomenon. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Feb;56(2):M124-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.2.M124>. PMID: 11213276.

Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Oct;36(5):952-964. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1198>. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674502; PMCID: PMC8566136.

Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):490-6. <https://doi.org/10.5812/ijem.3447>

Satoh A, Imai SI, Guarente L. The brain, sirtuins, and ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18:362–74. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.42>

Sharma R, Kopchick JJ, Puri V, Sharma VM. Effect of growth hormone on insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Dec 1;518:111038. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111038>. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966863; PMCID: PMC7606590.

Silva JE. Thyroid Hormone Control of Thermogenesis and Energy Balance. *Thyroid*. 1995;5(6):481–492. <https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.481>

Slominski A. On the role of the corticotropin-releasing hormone signalling system in the aetiology of inflammatory skin disorders. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):229-32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08958.x>. PMID: 19187344; PMCID: PMC2649670.

Souza Meyer E, Wagner MS, Maia AL. Expressão das iodotironinas desidases nas neoplasias tireoidianas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia)*. 2007 July. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000500006>

Spinola e Castro AM, Guerra-Júnior G. GH/IGF e neoplasia: o que há de novo nesta associação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. 2005 Out;49(5):833-42. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000500026>

Stark R, Reichenbach A, Andrews ZB. Hypothalamic carnitine metabolism integrates nutrient and hormonal feedback to regulate energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;418:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.08.002>

Stimson RH, Andersson J, Andrew R, Redhead DN, Karpe F, Hayes PC, Olsson T, Walker BR. Cortisol release from adipose tissue by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans. *Diabetes*. 2009 Jan;58(1):46-53. <https://doi.org/10.2337/db08-0969>. Epub 2008 Oct 13. PMID: 18852329; PMCID: PMC2606892.

Morgan SA, Berryman DE, List EO, Lavery GG, Stewart PM, Kopchick JJ. Regulation of 11 β -HSD1 by GH/IGF-1 in key metabolic tissues may contribute to metabolic disease in GH deficient patients. *Growth Horm IGF Res*. 2022 Feb;62:101440. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101440>. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34814007.

Takano A, Haruta T, Iwata M, Usui I, Uno T, Kawahara J, Ueno E, Sasaoka T, Kobayashi, M. Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling phosphatidylinositol 3-kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1891-900. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1891>. PMID: 11473053.

TARAFDAR A, PULA G. The Role of NADPH Oxidases and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 30;19(12):3824. <https://doi.org/10.3390/ijms19123824>. PMID: 30513656; PMCID: PMC6321244.

Tavares DMS, Pelizaro PB, Pegorari MS, De Paiva MM, Marchiori GF. Prevalência de morbidades autorreferidas e fatores associados entre idosos comunitários de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*. 2019;24(9):3305-13. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.31912017>

- Valverde I, Penalva A, Dieguez C. Influence of different serotonin receptor subtypes on growth hormone secretion. *Neuroendocrinology*. 2000 Feb;71(2):145-53. <https://doi.org/10.1159/000054530>. PMID: 10686528.
- Van Cauter E, Plat L, Leproult R, Copinschi G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Horm Res*. 1998;49(3-4):147-52. <https://doi.org/10.1159/000023162>. PMID: 9550116.
- Van Den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, Van Der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):647-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3). Epub 2018 Jul 17. PMID: 30017799; PMCID: PMC6089223.
- Walser M, Svensson J, Karlsson L, Motalleb R, Åberg M, Kuhn HG, Isgaard J, Åberg ND. Growth Hormone and Neuronal Hemoglobin in the Brain—Roles in Neuroprotection and Neurodegenerative Diseases. *Front. Endocrinol*. 11:606089. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.606089>
- Wasinski F, Frazão R, Donato J. Effects of growth hormone in the central nervous system. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2019;63(6), 549–556. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000184>
- Werneck De Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, Mcaninch EA, Abdalla S, Wittmann G, Lechan RM, Gereben B, Bianco AC. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest*. 2015 Feb;125(2):769-81. <https://doi.org/10.1172/JCI77588>. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25555216; PMCID: PMC4319436.
- Wideman L, Weltman JY, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. *Sports Med*. 2002;32(15):987-1004. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232150-00003>. PMID: 12457419.
- Xie N, Zhang L, Gao W, Huang C, Huber PE, Zhou X, Li C, Shen G, Zou B. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Oct 7;5(1):227. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>. PMID: 33028824; PMCID: PMC7539288.
- Yaku K, Okabe K, Nakagawa T. Nad metabolism: Implications in aging and longevity. *Ageing Res Rev*. 2018 Nov;47:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.05.006>. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29883761.
- YAU, W. W., YEN, P. M. Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 24;21(8):3020. <https://doi.org/10.3390/ijms21083020>. PMID: 32344721; PMCID: PMC7215895.
- Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, Zafeiri M, Agouridis AP, Ntourakis D, Johnson EO. Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in humans. *Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2019;10:54. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00054>. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00054>.
- Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 17;10:249. PMID: 31057485; PMCID: PMC6481276. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
- Zierath JR, Hawley JA. Skeletal muscle fiber type: influence on contractile and metabolic properties. *PLoS Biol*. 2004 Oct;2(10):e348. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020348>. Epub 2004 Oct 12. PMID: 15486583; PMCID: PMC521732.