



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO ANTÓNIO FERNANDES HORTA

***Potenciais terapêuticas que podem mimetizar os efeitos  
antienvelhecimento do exercício***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE  
OUTRAS ÁREAS DA MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
MESTRE ALEXANDRE REBELO-MARQUES  
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ALBERTO FONTES RIBEIRO

SETEMBRO/2021



***Potenciais terapêuticas que podem mimetizar os efeitos antienvhecimento do exercício***

Artigo de Revisão Narrativa

João António Fernandes Horta<sup>1,2</sup>

Alexandre Rebelo-Marques, MD, MSC<sup>1,3</sup>

Carlos Alberto Fontes Ribeiro, MD, PhD<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> joaohortafmuc@gmail.com, Urbanização Casal dos Pocinhos, lote 3, 3150-111, Condeixa-a-Nova

<sup>3</sup> alexrmarques@gmail.com, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra

<sup>4</sup> fontes.ribeiro@gmail.com, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra

Trabalho final do 6º ano com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Setembro/2021 | Coimbra

## ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	6
Resumo	9
Palavras-chave	9
Abstract	10
Key-words	10
Introdução	11
Marcadores Celulares e Moleculares do Envelhecimento	12
1) Instabilidade Genômica	12
2) Atrito de Telômeros	13
3) Alterações Epigenéticas	13
4) Perda da Proteostase	14
5) Sinalização de Nutrientes Desregulada	14
6) Disfunção Mitocondrial	15
7) Senescência Celular	15
8) Exaustão de Células Mesenquimais	15
9) Alterações na Comunicação Intercelular	16
Exercício e Envelhecimento	17
Restrição Calórica e Jejum Intermitente	19
Fármacos e Suplementos	21
Estado da arte	23
Material e Métodos	24
Pesquisa	24
Resultados	25
1) Miméticos da Restrição Calórica	25
1.1) Rapamicina e Análogos da Rapamicina ( <i>Rapalogs</i> )	25
1.2) Metformina	33
1.3) Inibidores do Metabolismo da Glicose	36
1.4) Inibidores do eixo GH/IGF-1	38
2) Indutores de autofagia	40
2.1) Espermidina	40
3) Senolíticos	43
3.1) Fisetina	43
3.2) Quercetina	44
3.3) Navitoclax	45
4) Ativadores da Telomerase	46
4.1) TA-65	46
5) Epigenéticos	48
5.1) Resveratrol	48

6) Antioxidantes	50
6.1) Melatonina	50
6.2) Curcumina	52
7) Adaptagénicos	53
7.1) <i>Rhodiola rosea</i>	53
8) Estimulantes	54
8.1) Cafeína	54
Discussão	56
Limitações	57
Conclusão	59
Agradecimentos	60
Referências	61
Anexos	69

## LISTA DE ABREVIATURAS

**2-DG** – 2-desoxi-D-glicose

**4EBP1** – 4E-binding protein 1

**Ac** – Acetilação

**AGEs** – Advanced glycation endproducts

**Akt** – Protein kinase B

**AMPK** – 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase

**AREs** – Antioxidant response elements

**ATG** – Autophagy-related proteins

**ATM** – Ataxia-telangiectasia-mutated

**ATP** – Adenosine triphosphate

**AUF1** – AU-binding factor 1

**Bax** – Bcl-2 associated protein X

**Bcl-2** – B-cell lymphoma 2

**Bcl-xL** – B-cell lymphoma-extra large

**BIM** – Bcl-2-like protein 11

**BNIP3** – Bcl-2 interacting protein 3

**CAT** – Catalase

**CTSL** – Cathepsin L

**CXCL-1** – C-X-C motif chemokine ligand 1

**CXCL-2** – C-X-C motif chemokine ligand 2

**DAF-16/FOXO** – DAF-16/ Forkhead box O

**dcSAM** – Decarboxylate S-adenosylmethionine

**DNA** – Deoxyribonucleic acid

**DNMT** – DNA methyltransferase

**EP300** – E1A binding protein P300

**ERK** – Extracelular signal-regulated kinase

**F** – Fêmea

**FDA** – Food and Drug Administration

**FKBP12** – Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FK506-binding protein 12

**FOXO** – Forkhead box O

**FRAP** – Ferric reducing antioxidante potencial

**GH** – Growth hormone

**GHRH** – Growth hormone-releasing hormone

**GLUT1** – Glucose transporter type 1

**GLUT4** – Glucose transporter type 4

**GPx7** – Glutathione peroxidase 7

**Grb10** – Growth factor receptor-bound protein 10

**GTP** – Guanosine triphosphate

**HAT** – Histone acetyltransferase

**HAT/HDAC** – Histone acetyltransferase/histone deacetylase

**HIF-1 $\alpha$**  – Hipoxia inducible factor 1- $\alpha$

**IGF-1** – Insulina-like growth factor

**ILs** – Interleucinas

**IL-4** – Interleucina 4

**IL-6** – Interleucina 6

**IL-10** – Interleucina 10

**IL-13** – Interleucina 13

**IL-1 $\beta$**  – Interleucina 1 $\beta$

**IRS-1/2** – Insulin receptor substrate 1/2

**JAK/STAT3** – Janus kinase/signal transducers and activators of transcription 3

**JNK** – c-Jun NH2-terminal kinase

**Keap1/Nrf2** – Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2

**Lipin1** – Phosphatidate phosphatase-1

**LKB1** – Liver kinase B1

**M** – Macho

**MCP-1** – Monocyte chemoattractant protein-1

**MEK** – Mitogen-activated protein kinase

**miRNAs** – MicroRNAs

**mRNAs** – Messenger RNAs

**mtDNA** – Mitochondrial DNA

**mTOR** – Mechanistic target of rapamycin

**mTORC1** – Mechanistic target of rapamycin complex 1

**mTORC2** – Mechanistic target of rapamycin complex 2

**NAD<sup>+</sup>** – Nicotine adenine dinucleotide

**NF- $\kappa$ B** – Nuclear factor kappa B

**NK** – Natural killer

**NLRP3** – NLR family pyrin containing 3

**NO** – Nitric oxide

**Nrf2** – Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2

**Nrf2/ARE** – Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/ antioxidant response elements

**P** – Fósforo

**p16** – Proteína 16

**p21** – Proteína 21

**PAI-1** – Plasminogen activator inhibitor-1

**PAPP-A** – Pregnancy-associated plasma protein A

**PGC-1 $\alpha$**  – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha

**PGE2** – Prostaglandina E2

**PI3K** – Phosphoinositide 3-kinase

**PKC** – Protein kinase C

**PPAR $\gamma$**  – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

**Ras-Erk-ETS** – Ras-Extracelular signal-related kinase-E-twenty six

**ROS** – Reactive oxygen species

**S6K1** – S6 kinase 1

**SCAP** – Senescent cell anti-apoptotic pathway

**SGK** – Serum glucocorticoid-induced protein kinase

**SIRT** – Sirtuinas

**SIRT1** – Sirtuina 1

**SOD** – Superoxide dismutase

**SSAT1** – Spermine-/spermidine-N1-acetyltransferase 1

**TERC** – Telomerase RNA component

**TERRA** – Telomeric repeat-containing RNA

**TERT** – Human telomerase reverse transcriptase

**TFEB** – Transcription factor EB

**TNF- $\alpha$**  – Tumor necrosis factor-alpha

**Ulk1** – Unc-51 like autophagy activating kinase 1

**VEGF** – Vascular endothelial growth factor

**$\alpha$ TAT1** – Alpha tubulin acetyltransferase 1



## RESUMO

A evolução de comportamentos e cuidados de saúde, a nível global, permitem assegurar um aumento marcado na expectativa de vida da população. No entanto, a longevidade suporta a sua definição sobre alicerces frágeis e, aos olhos do conhecimento atual, é claro o aumento da incidência de patologias relacionadas com a idade. Estas, para além de afetarem a sustentabilidade social e económica dos países e regiões do globo, determinam uma diminuição da qualidade de vida individual. Consequentemente, há uma necessidade urgente de intervenções que revertam, ou pelo menos previnam, a deterioração patológica associada à idade. Com base nesta filosofia, esta revisão narrativa tem como objetivo avaliar a evidência e determinar as potenciais terapêuticas que podem mimetizar os efeitos antienvhecimento do exercício. Achou-se pertinente abordar os seguintes fármacos e suplementos: Rapamicina e Análogos da rapamicina (*Rapalogs*); Metformina; 2-deoxy-D-glucose; Análogos da somatostatina; Pegvisomant; Trametinib; Espermidina; Fisetina; Quercetina; Navitoclax; TA-65; Resveratrol; Melatonina; Curcumina; *Rhodiola rosea*; Cafeína. Para uma abordagem com maior granularidade, avaliaram-se estudos que focassem os efeitos antienvhecimento das substâncias supracitadas. Concluiu-se que, de acordo com a evidência atual e de um modo generalizado, são necessários mais estudos para a determinação de terapêuticas com poder geroprotetor, capazes de emular os efeitos, previamente comprovados, que o exercício apresenta neste âmbito.

**PALAVRAS-CHAVE:** Envelhecimento; Longevidade; Exercício; Fármaco; Suplemento.

## **ABSTRACT**

The behaviors and health care evolution at a global level, make it possible to ensure a marked increase in the population's life expectancy. However, longevity supports its definition on fragile foundations and, according to the current knowledge, there is a clear increase in the incidence of age-related pathologies. These, in addition to affecting the social and economic sustainability of countries and regions around the globe, leads to a decrease in the individual's quality of life. Therefore, there is an urgent need of interventions that reverse, or at least prevent, age-associated pathological deterioration. Based on this philosophy, this narrative review aims to assess the evidence and leads to potential therapeutics that can mimic the antiaging effects of exercise. It was considered pertinent to address the following drugs and supplements: Rapamycin and Rapamycin analogues (Rapalogs); Metformin; 2-deoxy-D-glucose; Somatostatin analogues; Pegvisomant; Trametinib; Spermidine; Fisetin; Quercetin; Navitoclax; TA-65; Resveratrol; Melatonin; Curcumin; *Rhodiola rosea*; Caffeine. For a more detailed approach, studies focusing on the antiaging effects of the aforementioned substances were evaluated. It was concluded that, according to current evidence and in general, further studies are needed to determine therapies with geroprotective power, capable of emulating the previously proven effects of exercise in this area.

**KEY-WORDS:** Aging; Longevity; Exercise; Drug; Supplement.

## INTRODUÇÃO

A população em todo o mundo tem assistido a um aumento significativo da sua faixa mais envelhecida. Estima-se que, no ano de 2050, cerca de 2,1 bilhões de pessoas tenham mais de 60 anos de idade.(1) Neste sentido, torna-se fundamental encontrar estratégias que possam retardar o processo de envelhecimento e atenuar/prevenir as doenças que muitas vezes estão associadas a este mesmo processo.(1,2)

O envelhecimento é um processo complexo e intraindividual, habitualmente definido como a perda fisiológica da integridade celular, dependente do tempo, que leva a uma deterioração das funções fisiológicas do organismo.(2) Assim, e durante vários anos, muitas foram as propostas que tentaram compreender e explicar o processo de envelhecimento.(3) Emergiram, então, duas teorias distintas, mas que em conjunto estabelecem uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos neste fenómeno. A primeira sugere que existe uma deterioração intrínseca e programada das funções celulares,(4) enquanto a segunda sublinha a existência de uma acumulação de danos celulares, culminando no envelhecimento.(5) Foi neste sentido que surgiu a proposta apresentada por López-Otín *et al.*,(2) que foca a existência de nove marcadores celulares e moleculares do envelhecimento, que contribuem para este fenómeno complexo, incluindo: [1] instabilidade genómica; [2] atrito de telómeros; [3] alterações epigenéticas; [4] perda da proteostase; [5] sinalização de nutrientes desregulada; [6] disfunção mitocondrial; [7] senescência celular; [8] exaustão de células mesenquimais; [9] alterações na comunicação intercelular (anexo I). Estes marcadores revelam-se importantes ao longo do envelhecimento fisiológico, com a noção de que, ao serem intensificados, há uma aceleração do processo de envelhecimento, enquanto a sua atenuação, através de atividades como o exercício físico (essencialmente treino de resistência e treino aeróbio), assim como estratégias farmacológicas e de nutrição, comprovam ser eficazes, no que ao atrasar desta degradação celular diz respeito.(6)

O desenvolvimento de estratégias farmacológicas ou o aproveitamento de fármacos atualmente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de patologias particulares, relacionadas com o envelhecimento, apresenta-se como um alvo cada vez mais apetecível, de modo a mimetizar benefícios que atividades como o exercício físico já comprovaram possuir. Aparentemente, através de estratégias que permitam atrasar o processo de envelhecimento *per se*, seria possível a prevenção do aparecimento da grande maioria das doenças associadas à idade, ao invés do combate individual das mesmas,(7) apresentando-se esta ideia como o paradigma central desta revisão. Nela, de acordo com a evidência, procuram-se analisar de forma individualizada, quais as estratégias terapêuticas que possuem uma capacidade de mimetização dos efeitos benéficos do exercício físico, no processo de envelhecimento.

## **Marcadores Celulares e Moleculares do Envelhecimento**

O envelhecimento é um fenómeno fisiológico que acontece naturalmente antes da morte, sendo que a duração do mesmo determina o tempo de vida. A progressão lenta deste processo, tão mais duradouro quanto mais uniforme se apresentar, leva à longevidade do organismo. Assim, o envelhecimento fisiológico é definido como um processo lento, com um declínio funcional progressivo, equilibrado, envolvendo inúmeros mecanismos moleculares,(8) em todos os tecidos e órgãos, de forma coordenada. Em contraste, aparece aquilo que pode ser definido como um envelhecimento patológico, muitas vezes centrado num tecido ou órgão particular, resultando no desenvolvimento de doenças crónicas. Justapondo ambas as perspetivas, é natural que, ao longo da vida, um indivíduo experiencie um envelhecimento lento, marcado muitas vezes pelo aparecimento de padrões patológicos que representam enormes desafios para a medicina.(9)

Neste equilíbrio entre fenómenos fisiológicos e patológicos, os nove marcadores sugeridos por López-Otín *et al.*(2) assumem-se como pontos fulcrais, explorando todos os processos metabólicos que estão na base do envelhecimento.

### **1) Instabilidade Genómica**

Um dos denominadores mais comuns do processo de envelhecimento prende-se com a acumulação de danos celulares ao longo da vida.(10) A instabilidade genómica causada por fatores exógenos físicos, químicos e biológicos, mas também por fatores endógenos como erros na replicação do *deoxyribonucleic acid* (DNA), reações hidrolíticas espontâneas e formação de *reactive oxygen species* (ROS), resulta muitas vezes em mutações, translocações, perdas e ganhos cromossómicos, encurtamento de telómeros e disrupção de genes.(11) Neste mesmo sentido, vários eventos celulares contribuem para a instabilidade genómica e, conseqüentemente, para o processo de envelhecimento, como são exemplos mutações somáticas do DNA, mutações e deleções no *mitochondrial DNA* (mtDNA) e, ainda, defeitos nas lamínas nucleares, proteínas com função de suporte, mas também de regulação de processos fundamentais, como a replicação do DNA e a divisão celular.(10,12,13)

O aumento da instabilidade genómica é associado ao processo de envelhecimento, suportado por defeitos na reparação do DNA, encontrados em modelos de ratinhos envelhecidos laboratorialmente, com fenótipos de várias síndromas progeroides humanas.(11,14,15)

## 2) Atrito de Telómeros

Os telómeros são estruturas complexas de ribonucleoproteínas, que protegem a integridade do DNA portador de informação, ao longo do ciclo celular, prevenindo perdas de pares de bases de DNA durante a divisão celular. Ao longo das consecutivas divisões celulares a que as células estão sujeitas, o comprimento dos telómeros vai naturalmente sofrendo um decréscimo, até ao chamado “tamanho mínimo crítico”, o que impede divisões posteriores. O alcançar desta fase causa senescência e apoptose celular, fenómeno conhecido como “problema final da replicação”.(16)

A telomerase é uma enzima composta por uma unidade catalítica, que aparece como sendo uma resposta ao “problema final de replicação”, promovendo o alongamento dos telómeros.(17) Apesar disso, a maioria das células somáticas dos mamíferos apresenta uma expressão nula de telomerase, o que explica o encurtamento dos telómeros e a capacidade limitada que é observada em várias culturas *in vitro* feitas com células de mamíferos.(18,19) Esta deficiência enzimática tem sido associada a manifestações prematuras de doenças crónicas, especialmente relacionadas com a escassa capacidade regenerativa tecidual, como são exemplos a fibrose pulmonar, disqueratose ou a anemia aplástica.(20)

O encurtamento dos telómeros é descrito durante o processo normal de envelhecimento em células de ratinhos e de humanos.(21) O facto de que o comprimento dos telómeros diminui com a idade, contribuindo para a senescência celular, sugere que este possa ser um potencial marcador para o envelhecimento biológico.(22)

## 3) Alterações Epigenéticas

A correlação entre a regulação epigenética e o envelhecimento tem sido apresentada como um tema ainda algo controverso e dotado de incertezas, mas também como um alvo potencial no que diz respeito a estratégias que possam atuar perante estes fatores.(2) O aumento do aparecimento de evidências que sugerem que uma deficiente regulação epigenética está fortemente relacionada com o aparecimento de doenças, nomeadamente neoplásicas, é cada vez mais notório.(23)

O epigenoma refere-se à combinação de alterações químicas no DNA e nas histonas, representando a dinâmica que determina a expressão de genes, sendo que as alterações epigenéticas incluem alterações nos padrões de metilação do DNA, modificação de histonas e remodelação da cromatina (com alterações na expressão de *microRNAs* [miRNAs]).(24)

A capacidade de reprogramação da maquinaria epigenética é um dos alvos mais apetecíveis e uma das estratégias mais promissoras no tratamento e reversibilidade de patologias associadas à idade, como o caso do cancro.(23)

#### **4) Perda da Proteostase**

O envelhecimento, assim como as doenças que a ele se associam, estão em íntima relação com a homeostase proteica, definida também como proteostase.(25) A matriz de controlo de qualidade é garantida por meio de vários mecanismos distintos, envolvendo a localização, concentração, conformação de proteínas ligadas a processos de autofagia, degradação proteica (protagonizada pelo sistema ubiquitina proteossoma) e enrolamento de DNA, mediado por *chaperons*.(26) Estas funções evitam a agregação e manutenção de componentes celulares inviáveis, de modo a garantir a renovação contínua das proteínas intracelulares. A perda da proteostase leva a acumulação de material celular danificado, intimamente relacionado com fenómenos que levam ao envelhecimento precoce da célula.(27)

#### **5) Sinalização de Nutrientes Desregulada**

A *growth hormone* (GH) é produzida a nível da hipófise anterior e é regulada pela *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), atuando essencialmente a nível dos hepatócitos, de modo a induzir a produção de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). A insulina e o IGF-1 apresentam a mesma via intracelular, representando um importante ponto de controlo do envelhecimento, conservado ao longo da evolução. Nesse sentido, a longevidade tem sido associada à redução da função dos recetores da GH, IGF-1 e da insulina, assim como dos seus efetores intracelulares (*protein kinase B – Akt*; e *mechanistic target of rapamycin – mTOR*). Muitos autores associam uma dieta caracterizada por uma restrição calórica com o aumento da longevidade e da saúde, provavelmente associada à atenuação da sinalização a cargo da insulina e do IGF-1.(6)

Dentro dos efetores intracelulares, a jusante, o fator *forkhead box O* (FOXO) representa um dos principais alvos moleculares relacionados com a longevidade.(28) O equilíbrio entre moléculas com propriedades antienvhecimento (FOXO, *5'adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK)), enfatizadas pela escassez nutricional, e moléculas com o poder de promover o envelhecimento (GH, IGF-1, Akt e mTOR), mostra a relevância da sinalização de nutrientes desregulada, como um marcador do envelhecimento.(28,29)

## **6) Disfunção Mitocondrial**

É clara a existência de uma relação entre a disfunção mitocondrial e o envelhecimento, apesar dos mecanismos que se encontram na base desta correlação ainda não estarem completamente esclarecidos. Parece, no entanto, com o avançar da idade, haver um declínio na integridade mitocondrial, por alterações na dinâmica da própria mitocôndria, somando, ainda, a inibição do processo de mitofagia, essencial para a remoção das mitocôndrias disfuncionais.(30)

Vários mecanismos parecem estar relacionados com estas alterações, nomeadamente défices que aumentam a permeabilidade da mitocôndria em condições de *stress*, resultando em reações inflamatórias mediadas por ROS.(31,32) Neste sentido, o somatório entre uma redução da *clearance* mitocondrial e um aumento da acumulação de danos celulares em ambiente de *stress*, parece culminar na aceleração do processo de envelhecimento. Com ele, a acumulação de mutações e deleções a nível do mtDNA, que afetam vários tecidos, incluindo tecido nervoso e músculo-esquelético, acabam por afetar sistemas que estão na sua dependência, destacando-se o sistema respiratório como um dos principais afetados.(6)

## **7) Senescência Celular**

A senescência celular é definida como o envelhecimento individual da célula, que pode ser avaliado por alterações fenotípicas e metabólicas que retardam ou cessam as funções celulares. Funciona como um mecanismo de proteção, mas que ao mesmo tempo poderá levar a acumulação de células inviáveis. A acumulação de células senescentes parece contribuir para o aparecimento de patologias relacionadas com a idade, assim como a depuração de células senescentes demonstrou reverter essas alterações patológicas.(33)

## **8) Exaustão de Células Mesenquimais**

No envelhecimento, o declínio da capacidade regenerativa tecidual é óbvio.(2) Um bom exemplo deste declínio é a hematopoiese. Com a idade, há uma diminuição da produção de células imunes adaptativas, um processo denominado de imunossenescência. Da mesma forma, esta redução está presente a nível muscular, cerebral e ósseo.(6)

Para a longevidade do organismo, uma deficiente proliferação de células mesenquimais é prejudicial, na medida em que estas células são a base para uma regeneração celular massiva, como aquela que é necessária ao longo dos anos de vida do indivíduo. Por outro lado, uma proliferação excessiva também se pode apresentar como perigosa, uma vez que pode acelerar a exaustão dos nichos de células mesenquimais.(2)

## 9) Alterações na Comunicação Intercelular

O processo de envelhecimento fisiológico implica várias alterações nos mecanismos de comunicação intercelular, nomeadamente a nível neuroendócrino, endócrino e neuronal.(34) A inflamação desempenha um papel central nestas alterações, contribuindo para um fenótipo inflamatório, associado a um envelhecimento progressivo, fenómeno que é conhecido como “*inflammaging*”.(35) Este “*inflammaging*” é causado por vários mecanismos distintos: acumulação de moléculas pró-inflamatórias, como citocinas, produzidas por células senescentes, disfunção imunológica progressiva, resposta autofágica reduzida e, ainda, aumento de fatores de transcrição como o *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B).(36)

A senescência celular influencia as células vizinhas durante o processo de envelhecimento, por meio dos contactos célula-célula (*gap-junctions*), fatores de crescimento produzidos, interleucinas, ROS, destacando-se, também, a importância do microambiente na modelação do envelhecimento a diferentes níveis.(37)



## Exercício e Envelhecimento

Atividade física e exercício são termos utilizados muitas vezes como sinónimos, apesar de apresentarem definições diferentes. Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido por contração de tecido músculo-esquelético, que resulta no aumento das necessidades calóricas, quando comparadas com as necessidades que o organismo necessita em repouso. Por outro lado, o exercício é definido como um tipo de atividade física, incorporando movimentos planejados, estruturados e repetitivos, elaborados com o objetivo de aumentar ou manter um ou mais componentes que fazem parte da aptidão física de um indivíduo. Tanto a atividade física como o exercício podem ser utilizados para projetar e prescrever programas de exercícios personalizados, potenciando, para além da qualidade de vida, a saúde individual e coletiva.(38)

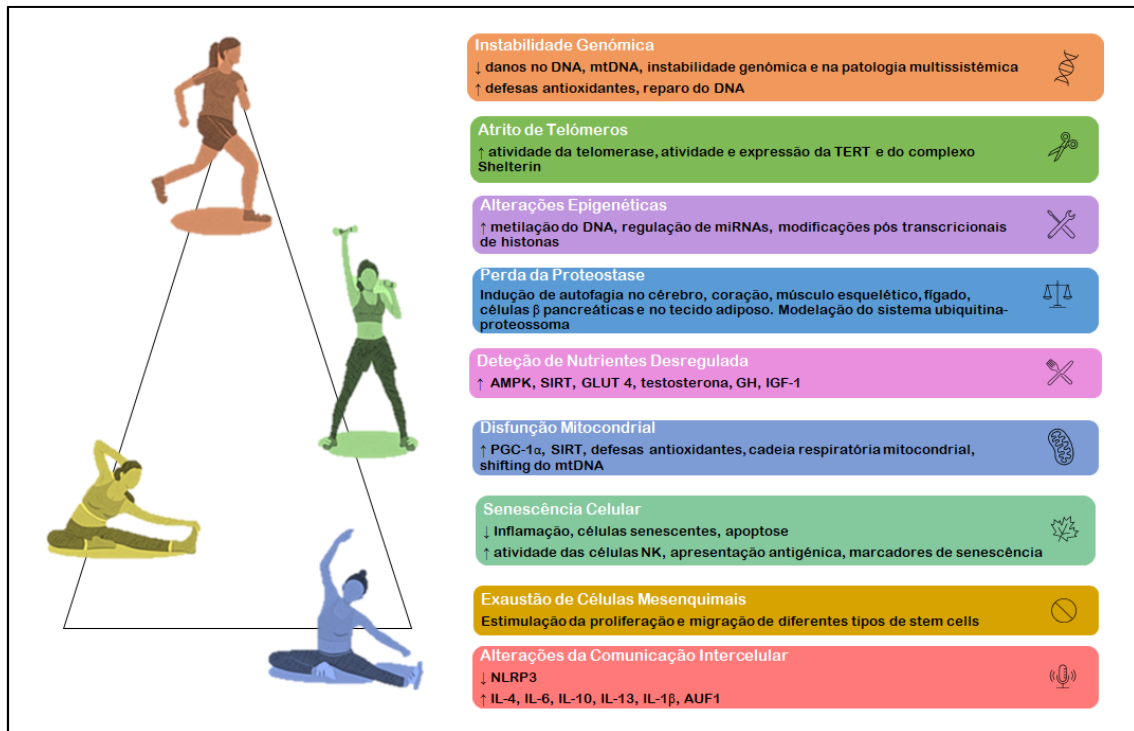
Com o avançar da idade, os indivíduos devem manter uma prática de exercício físico que lhes permita não só garantir uma melhor qualidade de vida, mas também uma saúde adequada às suas necessidades, possibilitando atenuar as alterações fisiológicas e comorbilidades que estão intimamente relacionadas com o envelhecimento.

Garatachea *et al.*(39) sumarizou os efeitos antienvhecimento multissistémicos associados à prática de exercício físico, definindo-o como um sistema benéfico a vários níveis: [1] aumento da neurogénese e atenuação de processos neurodegenerativos e de alterações cognitivas; [2] diminuição dos níveis de pressão arterial e melhoria das funções cardiovasculares, tais como aumento do débito cardíaco, do volume sanguíneo, do fluxo sanguíneo regional, melhoria da função endotelial e autonómica; [3] melhoria da função respiratória, com o aumento da ventilação pulmonar; [4] aumento do metabolismo corporal, ultrapassando a taxa metabólica basal, aumentando a síntese proteica e a oxidação lipídica; e [5] aumento da síntese muscular, possibilitando uma melhoria da força, controlo motor, equilíbrio e mobilidade articular, assim como a redução da percentagem de gordura corporal com o aumento da massa muscular e da densidade óssea.

Rebelo-Marques *et al.*,(6) com base na proposta de López-Otín *et al.*,(2) coloca o exercício físico como uma das principais estratégias que comprovaram ter efeitos benéficos em cada um dos nove marcadores celulares e moleculares do envelhecimento. Garatachea *et al.*(39) resume também os principais benefícios que colocam o exercício físico num plano de destaque, como uma estratégia praticamente livre de efeitos adversos graves e capaz de melhorar a saúde e diminuir as comorbilidades inerentes à idade (fig.1).

Encarando as consequências que resultam do processo de envelhecimento generalizado da população mundial, é possível fazer uma comparação entre o exercício e farmacologia, tendo

por base tratamentos e estratégias que visam aumentar a qualidade de vida e a longevidade individual e coletiva.



**Figura 1. Benefícios do exercício nos nove marcadores celulares e moleculares do envelhecimento** [adaptado de Garatachea *et al.*(39)]. **AMPK** – 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase; **AUF1** – AU-binding factor 1; **DNA** – deoxyribonucleic acid; **GH** – growth hormone; **GLUT4** – glucose transporter type 4; **IGF-1** – insulina-like growth factor; **IL-1β** – interleucina 1β; **IL-4** – interleucina 4; **IL-6** – interleucina 6; **IL-10** – interleucina 10; **IL-13** – interleucina 13; **mtDNA** – mitochondrial DNA; **NK** – natural killer; **NLRP3** – NLR family pyrin containing 3; **PGC-1α** – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha; **SIRT** – sirtuinas; **TERT** – human telomerase reverse transcriptase.

## Restrição Calórica e Jejum Intermitente

A restrição calórica consiste numa redução crónica da quantidade total de calorias ingeridas ao longo de um dia, sem que seja comprometida a nutrição individual, nem seja alcançado um estado de malnutrição. Já o jejum intermitente é definido como uma estratégia restritiva em que há uma alternância entre episódios de ingestão calórica *ad libitum* e episódios de completa ausência de ingestão calórica.(40,41)

A restrição calórica tem sido relatada como uma estratégia que apresenta benefícios contrastantes com as alterações associadas ao envelhecimento (anexo II). Em adultos saudáveis, não obesos, 24 meses de restrição calórica contínua (15-25%) mostraram-se seguros, melhorando a qualidade de vida e demonstrando perdas ponderais entre 10-13% (maioritariamente, mas não exclusivamente, pela redução da massa gorda), que estabilizaram após 1 ano. Após restrição calórica, os níveis de IGF-1 e estados de insulino resistência foram reduzidos em doentes obesos. Os níveis de insulina em jejum, a temperatura corporal (como um possível marcador da taxa metabólica) e os níveis de *stress oxidativo*, foram reduzidos sob restrição calórica. A “adaptação metabólica”, um efeito a longo prazo da restrição calórica, que reduz a taxa metabólica, representa-se como um dos principais benefícios encontrados com a utilização desta estratégia. Em humanos saudáveis, a restrição calórica mostrou ainda diminuir os níveis do *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) circulante e o risco cardiovascular, reduzindo níveis circulantes de triglicédeos, colesterol e valores de pressão arterial.(40)

O processo de autofagia é definido como um mecanismo de reciclagem celular, no qual a célula elimina organelos, proteínas e agregados citoplasmáticos, de modo a proteger a funcionalidade e a integridade celular. A desregulação deste processo tem sido largamente associada à idade avançada, assim como a mecanismos de neurodegradação, doenças cardiovasculares e a patologia tumoral. Da mesma forma, a ativação de mecanismos de autofagia, pelas mais variadas estratégias farmacológicas e não farmacológicas, demonstrou benefícios a nível da longevidade celular e manutenção da qualidade de vida individual em inúmeros modelos animais, incluindo modelos de ratinhos.(42) A autofagia é um processo catalítico, induzido por privação nutricional, e representa um dos principais alvos da restrição calórica e do jejum intermitente. A restrição calórica tem a capacidade de modelar mecanismos chave no processo de autofagia, sinalização celular e metabolismo energético (anexo II). Neste sentido, a restrição calórica ativa moléculas como a AMPK, um sensor energético que inibe a mTOR que, por sua vez, é um repressor autofágico. Direta ou indiretamente, a restrição calórica apresenta a capacidade de ativar, ainda, as sirtuínas (SIRTs), que são lisina desacetilases dependentes de *nicotine adenine dinucleotide*<sup>+</sup> (NAD<sup>+</sup>), desempenhando um papel central na autofagia e, por conseguinte, no envelhecimento.(43)

Os achados clínicos e epidemiológicos, até então, são consistentes com a ideia de que as estratégias de jejum intermitente (anexo III) têm a capacidade de retardar o processo de envelhecimento, assim como o aparecimento de doenças associadas à idade. Os fatores major que são classificados como consequências diretas de uma dieta sem qualquer tipo de restrições incluem: [1] lesões oxidativas em proteínas, lípidos e moléculas de DNA; [2] inflamação; [3] acumulação de proteínas e organelos celulares disfuncionais; e [4] níveis elevados de glicemia, insulina e IGF-1, apesar da tendência decrescente do IGF-1 com o avançar da idade.(44) Marcadores séricos de *stress* oxidativo demonstraram uma redução significativa ao longo de um período de 2-4 semanas sob jejum intermitente. Da mesma forma, mulheres obesas com risco elevado de cancro da mama exibiram reduções em marcadores séricos de *stress* oxidativo e marcadores inflamatórios. Homens idosos apresentaram, também, redução no peso corporal e na percentagem de massa gorda corporal, após uma dieta de jejum intermitente “5:2”.(45)

Assim, tanto a restrição calórica como o jejum intermitente aparentam ser suficientemente robustos para assegurar uma melhoria da saúde individual e um aumento da longevidade na maioria dos organismos vivos, exibindo-se como mais uma estratégia com capacidades demonstradas e, fundamentalmente, com níveis de eficácia garantidos a nível da saúde global e individual.(40,41)

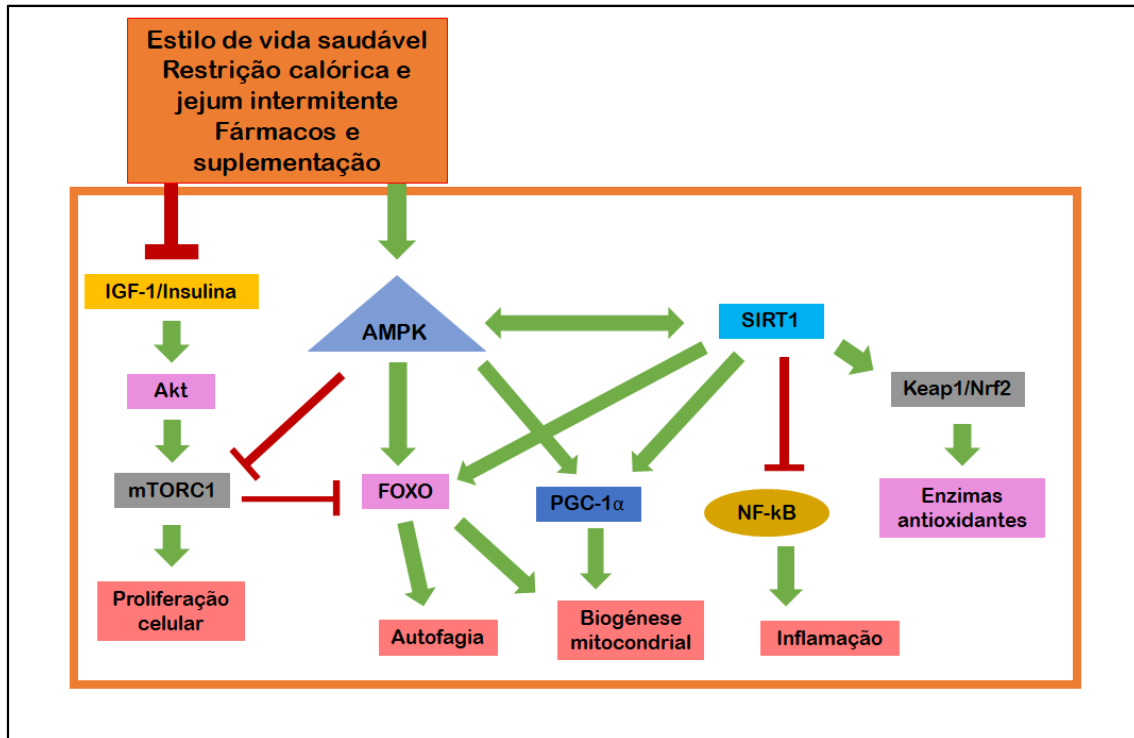
## Fármacos e Suplementos

Várias intervenções genéticas, dietéticas e farmacológicas têm sido apontadas como ferramentas essenciais na construção de estratégias capazes de aumentar a longevidade, em muitos casos de forma acentuada, nos denominados “*short-lived model organisms*”, tais como leveduras, larvas, moscas e ratinhos. Tal como em diversas doenças, os fármacos são tradicionalmente associados a formas seguras e com eficácia robusta no combate a alterações relacionadas com o envelhecimento.(46)

Um medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos, ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.(47) O valor de cada fármaco está assente essencialmente em quatro pilares, incluindo o seu [1] valor terapêutico, [2] valor preventivo, [3] ganhos em saúde que acarreta e, por último, [4] redução dos custos da doença. É com base nesta ideia que muitos autores trabalham de forma a encontrar alvos moleculares e celulares no âmbito do antienvhecimento que, de certa forma, possam estabelecer novas pontes entre o conhecimento baseado na evidência e o alcance das metas definidas no início de cada estudo. Apesar disso, o envelhecimento biológico está intimamente relacionado com alterações na sensibilidade a diversos fármacos, alterações de reservas energéticas fisiológicas e resposta a terapêuticas, que em determinadas fases de idades menos avançadas são amplamente utilizadas, demonstrando ser um desafio na utilização destas ferramentas terapêuticas.(46)

Por outro lado, um suplemento é definido como um alimento, um componente alimentar, um nutriente ou um composto não alimentar que é propositadamente ingerido adicionalmente à dieta habitual, com o objetivo de alcançar um benefício específico de saúde e/ou desempenho físico. Os suplementos podem apresentar-se sob diversas formas, incluindo: [1] alimentos funcionais, ou seja, alimentos enriquecidos com nutrientes particulares ou com outros componentes que não fazem habitualmente parte da sua composição nutricional (por exemplo alimentos fortalecidos em vitaminas ou minerais); [2] fórmulas, ou seja, produtos que fornecessem índices energéticos e nutricionais de uma forma mais prática que a convencional (por exemplo, substitutos líquidos de refeições) ou para uso direcionado à prática desportiva (por exemplo géis, barras ou bebidas energéticas); [3] nutrientes simples ou outros componentes isolados ou concentrados; e [4] produtos pluripotentes, contendo uma combinação dos produtos anteriormente referidos e que apresentam finalidades semelhantes.(48) A figura 2 apresenta, de forma resumida, os mecanismos moleculares pelos quais um estilo de vida saudável, a restrição calórica, jejum intermitente, a suplementação ou

o recurso a determinados agentes farmacológicos conseguem ser benéficos na temática da geroproteção. No anexo IV são apresentados os fármacos e suplementos abordados nesta revisão.



**Figura 2. Interações moleculares que fundamentam os benefícios do estilo de vida, restrição calórica, jejum intermitente, fármacos e suplementos na geroproteção** [adaptado de Russo *et al.*(49)]. As barras a vermelho na figura são indicadoras da capacidade inibitória dos elementos moleculares, enquanto as setas verdes referem a capacidade de ação estimulante. **Akt** – protein kinase B; **AMPK** – 5’adenosine monophosphate-activated protein kinase; **FOXO** – forkhead box O; **IGF-1** – insulina-like growth factor 1; **Keap1/Nrf2** – Kelch-like ECH-associated protein 1/ nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; **mTORC1** – mechanistic target of rapamycin complex 1; **NF-κB** – nuclear factor kappa B; **PGC-1α** – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha; **SIRT1** – sirtuina 1.

## **Estado da arte**

O exercício comprovou ser uma das melhores terapias para o envelhecimento saudável, com um poder polivalente, bastante eficaz no retardar dos processos celulares que estão na base do envelhecimento fisiológico e patológico.(6)

No entanto, apesar desta excelente atividade ter poucas contraindicações e risco de efeitos adversos, nem todos os indivíduos o podem praticar, quer sendo por patologias de base que impossibilitem esta prática, quer por incapacidade. Nesse sentido, é imperativo que se encontrem estratégias alternativas, como o caso de medicamentos e suplementos, que possam ser uma opção nesses casos de impossibilidade de prática desportiva. Para além disso, estas mesmas alternativas não têm como objetivo desmotivar a prática de exercício, podendo ser utilizadas como entidades complementares ao mesmo e a outras terapias existentes, ou até mesmo substituí-las quando indicado.

A ciência e a tecnologia, neste campo, têm evoluído de forma marcada nas últimas décadas, com o aparecimento de alguns fármacos/suplementos, ainda pouco estudados e com evidência científica sobre a sua segurança e eficácia ainda bastante dispersa e pouco sistematizada. No sentido de colmatar algumas das lacunas existentes e de ajudar a preencher este gap na literatura, esta revisão sumaria os efeitos de um conjunto de fármacos e suplementos, no retardar do processo de envelhecimento, mimetizando os efeitos do exercício na temática da geroproteção.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Pesquisa**

Para o desenvolvimento desta revisão e de modo a estudar quais as terapêuticas biológicas e/ou sintéticas que mimetizam os benefícios do exercício no envelhecimento, os métodos utilizados apresentam-se de acordo com o modelo usado para as revisões narrativas, tendo sido realizada uma pesquisa bibliográfica alargada nas seguintes bases de dados: PubMed. Antes de se iniciar a pesquisa, foi feita uma procura exaustiva para identificar quais os principais fármacos e suplementos que são usados e/ou estão a ser investigados como potenciais atuadores que mimetizam os benefícios do exercício físico no envelhecimento. Foi feita uma pesquisa sistemática para procurar artigos que investigassem os efeitos antienvhecimento de cada um dos fármacos e suplementos identificados previamente. A pesquisa incluiu artigos até 28 de fevereiro de 2021 em língua inglesa. A estratégia de pesquisa utilizou o operador booleano AND (E) e uma chave de pesquisa adequada a cada fármaco e suplemento previamente identificados. A chave utilizada para a pesquisa está apresentada no anexo IV.

A lista de referências bibliográficas dos estudos extraídos foi analisada de modo a identificar e acrescentar outros estudos relevantes, não identificados na pesquisa pelas bases de dados.



## RESULTADOS

### 1) Miméticos da Restrição Calórica

O grupo que se segue é composto tanto por substâncias de origem biológica, como de origem sintética. A rapamicina e os seus análogos, a metformina, os inibidores do metabolismo da glicose e os inibidores do eixo GH/IGF-1, determinam as principais terapêuticas abordadas neste mesmo conjunto. Aquilo que fundamentalmente liga este grupo heterogêneo de elementos, prende-se com a mimetização dos efeitos da restrição calórica e do exercício no âmbito do antienvhecimento, protagonizando o grupo com a maior relevância e maior grau de profundidade de conhecimento científico na temática da geroproteção.

#### 1.1) Rapamicina e Análogos da Rapamicina (*Rapalogs*)

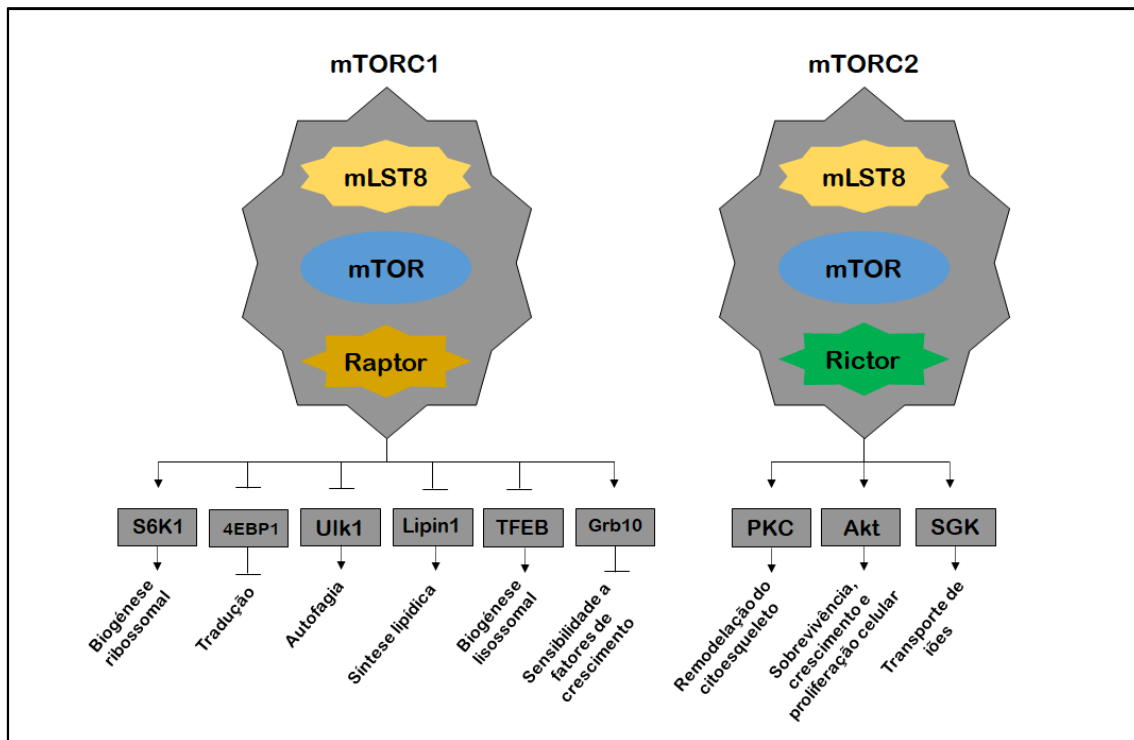
A rapamicina (também conhecida por sirolimus), é um macrólido produzido por uma bactéria, *Streptomyces hygroscopicus*, que foi originalmente isolado de amostras do solo da ilha de Páscoa (território chileno no Oceano Pacífico), por Georges Nogrady, na década de sessenta. Descobriu-se que esta bactéria seria capaz de produzir um composto que mataria determinados tipos de fungos, composto esse que foi intitulado de rapamicina, uma vez que o nome original da ilha onde foi descoberto seria Rapa Nui. Inicialmente, o interesse na rapamicina passava exclusivamente pelos seus efeitos antifúngicos. Quando foi descoberto que esta substância possuía propriedades inibidoras do crescimento de células eucarióticas, houve um grande aumento do número de estudos que procuravam propriedades imunossupressoras e anti-neoplásicas ligadas a este composto. A rapamicina foi, com o tempo, aprovada em 1994 pela FDA, como um fármaco para utilização na prevenção do fenómeno de rejeição de órgão, em doentes submetidos a transplantação hepática. Para além disso, a rapamicina e os *rapalogs* (análogos da rapamicina) são hoje utilizados na prevenção de fenómenos de reestenose após angioplastia coronária e têm sido testados em muitos ensaios como agentes antitumorais, sendo que a FDA aprovou o uso da rapamicina no tratamento de pacientes com tumores do pâncreas, no ano de 2011.(50)

Investigações no final dos anos oitenta procuraram identificar o ou os mecanismos pelos quais a rapamicina bloqueia o crescimento de células eucarióticas, sendo que Heitman *et al.*(51) descobriu, nesta altura, uma proteína, um alvo da rapamicina (TOR), em estudos feitos com leveduras, que seria responsável pelos efeitos desta substância, ou seja, pela sua capacidade de inibição do crescimento celular. A TOR, uma serina/treonina quinase, foi considerada como sendo o composto mestre na resposta de células eucarióticas aos nutrientes e a fatores de crescimento, ficando essa via conhecida com a via da TOR. Foi comprovado que a rapamicina

formaria um complexo com uma proteína, *peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FK506-binding protein 12* (FKBP12), sendo que seria este o complexo responsável pela inibição da TOR. Mais tarde, em 1994, três grupos de autores identificaram a mTOR, uma subunidade catalítica de dois complexos distintos, *mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC1) e *mechanistic target of rapamycin complex 2* (mTORC2) (fig.3), em estudos feitos com mamíferos. O mTORC1 regula uma multiplicidade de processos celulares, tais como a tradução proteica, autofagia, biogênese lisossomal, síntese lipídica e sinalização celular mediada por determinados fatores de crescimento, através de moléculas pertencentes à família das *phosphoinositide 3-kinases* (PI3Ks) e Akt. O mTORC1 é ainda ativado por nutrientes (por exemplo aminoácidos) e reprimido pela AMPK. Já o mTORC2 está envolvido em processos como a remodelação do citoesqueleto celular, sobrevivência celular, crescimento e proliferação, assim como no transporte de íons. A inibição da subunidade mTOR resulta numa variedade de efeitos que incluem, assim, a indução da apoptose e a inibição da progressão da célula ao longo do ciclo celular, crescimento celular, angiogênese, proliferação de células endoteliais e tradução proteica.(52)

A rapamicina pertence à primeira geração de inibidores da mTOR, que compreende ainda *rapalogs* como o temsirolimus e o everolimus, ambos os quais também com ligação à FKBP12, apresentando uma melhor farmacocinética, quando comparados com a rapamicina. Estes três compostos têm, assim, a capacidade de inibir o mTORC1. Já os de segunda geração, como NVP-BEZ235, PF-04691502, OSI-027, atuam no bloqueio da ligação do *adenosine triphosphate* (ATP) ao mTOR, afetando também o mTORC2. Há, ainda, uma terceira geração de inibidores da mTOR, que têm como alvo as várias subunidades que compõem ambos os complexos mTORC1 e mTORC2, com eficácia elevada. Um exemplo desta categoria é a proteína RapaLink-1, mas esta é, também, a geração com a mais baixa robustez até então.(40)

No ano de 2009, Harrison *et al.*(53) consegue evidências de que a rapamicina aumenta a longevidade em ratinhos machos e fêmeas, com aumentos na ordem dos 9% em ratinhos machos e 14% em ratinhos fêmea. Esta foi uma das principais descobertas no âmbito do envelhecimento, como sendo a primeira evidência de que a vida poderia ser significativamente aumentada através da utilização de um agente farmacológico, em mamíferos, de ambos os sexos.(50) Após o ano de 2009, vários foram os estudos no âmbito dos efeitos antienvelhecimento ligados à utilização da rapamicina e dos seus análogos, alguns dos quais apresentados na tabela 1. Apesar de tudo isto, são ainda necessários mais estudos, principalmente estudos com humanos, de modo a poderem ser retiradas conclusões quanto aos efeitos, mas principalmente quanto aos níveis de segurança da utilização a curto e longo prazo da rapamicina e dos *rapalogs*, no combate ao envelhecimento.



**Figura 3. Componentes do complexo 1 (mTORC1) e 2 (mTORC2) da mTOR** [adaptado de Melick *et al.* (52)]. **mTORC1**: **mTOR** – quinase (capacidade de fosforilação); **mLST8** – regulador positivo; **Raptor** – reconhece o substrato. **mTORC2**: **mTOR** – quinase (capacidade de fosforilação); **mLST8** – regulador positivo; **Rictor** – reconhece o substrato. **4EBP1** – 4E-binding protein 1; **Akt** – protein kinase B; **Grb10** – growth factor receptor-bound protein 10; **Lipin1** – phosphatidate phosphatase-1; **PKC** – protein kinase C; **S6K1** – S6 kinase 1; **SGK** – serum glucocorticoid-induced protein kinase; **TFEB** – transcription factor EB; **Ulk1** – Unc-51 like autophagy activating kinase 1. As setas representadas na figura referem-se à capacidade estimulante dos complexos e, em contrapartida, as barras representam uma capacidade inibitória.

Tabela 1 - Sumário dos estudos avaliados no âmbito dos efeitos antienvhecimento dos fármacos e suplementos abordados

Grupo	Substância	Fonte original	Principal alvo celular	Organismo	Dose	Efeito	Valor de p	Referências
Miméticos da Restrição Calórica	Rapamicina	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	mTOR	Ratinho	14 ppm	Aumento da longevidade, 9% M – 14% F	<0,0001	(53)
				Humano	0,2 µg/ml	Redução da senescência celular	<0,05	(97)
	Metformina	French lilac ( <i>Galega officinalis</i> )	AMPK	Humano	750 mg/dia; aumentando semanalmente até 1500-2250 mg/dia	Aumento da fosforilação do AMPK; diminuição da proliferação de células tumorais	<0,05	(98)
				Humano	850 mg	Diminuição do risco de aterosclerose coronária	0,02	(99)

	2-deoxi-D-glicose	Sintética	Glicólise	Ratinho	25 mg/kg	Aumento da produção de níveis protetores de ROS, do FRAP, CAT, SOD e expressão de genes ligados à autofagia	<0,05	(56)
<b>Indutores de Autofagia</b>	Espermidina	Gérmen de trigo, natto (soja fermentada), soja, queijo envelhecido, cogumelos, ervilhas, nozes	EP300	Humano	Alimentação com níveis elevados de alimentos ricos em espermidina	Redução do risco de insuficiência cardíaca em 40% e níveis de NT-proBNP baixos	0,001	(100)
<b>Senolíticos</b>	Fisetina	Morangos, maçãs, caquis, cebolas, pepinos, uvas	SCAP	Ratinho	0,5-2 µg/ml	Redução da ativação de células da micróglia, PGE2 e produção de NO	<0,05	(101)

	Quercetina	Alcaparras, maçãs, frutos vermelhos, hortaliças brássicas, uvas, cebolas, chalotas, tomates, nozes, chá verde	SCAP	Humano	Quercetina: 1250 mg/dia  + Dasatinib: 100 mg/dia	Melhoria das capacidades físicas, avaliadas pelo aumento de distância percorrida, velocidade e diminuição do tempo de descanso	<0,05	(70)
	Navitoclax	Sintético	Família Bcl-2	Humano	1 nmol/L	Inibição da atividade Bcl-xL, com translocação da Bax e libertação do citocromo, com apoptose celular	<0,05	(71)
				Ratinho	100 mg/kg/dia, em associação com bendamustina	Inibição do crescimento celular e atraso no crescimento tumoral	<0,05	(102)
<b>Ativadores da Telomerase</b>	TA-65	<i>Astragalus membranaceus</i>	Telomerase	Humano	250 U	Aumento do comprimento dos telómeros	0,005	(75)

<b>Epigenéticos</b>	Resveratrol	Uva, vinho tinto, pistácio, amendoim, mirtilo e chocolate negro	SIRT1	Humano	2-3 g/dia	Melhoria da função vascular	0,002	(80)
<b>Antioxidantes</b>	Melatonina	Glândula Pineal	Nrf2-ARE	Humano	1,6 mg de melatonina + 1,6 mg de Vit. E + 1,6 mg de betaglucano	Rugas reduzidas, melhoria da aparência cutânea	<0,05	(103)
	Curcumina	<i>Curcuma longa L.</i>	Sistema antioxidante endógeno e NF-kB	Humano	80 mg	Melhoria do desempenho da memória de trabalho, menores pontuações na fadiga, tensão, raiva, confusão e perturbação de humor	<0,05	(104)
<b>Adaptagénicos</b>	<i>Rhodiola Rosea</i>	-	DAF-16/FOXO	Nematódeo	10-25 µg/ml	Aumento da longevidade, entre 10-20%, em <i>C. elegans</i>	<0,001	(92)

<b>Estimulantes</b>	Cafeína	Café, chá verde	mTOR	Nematódeo	Concentração de 0.1%	Aumento da longevidade	<0,01	(96)
---------------------	---------	-----------------	------	-----------	----------------------	------------------------	-------	------

**Legenda:** < – menor; % – por cento; **µg/ml** – microgramas por mililitro; **AMPK** – 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase; **Bax** – Bcl-2 associated protein X; **Bcl-2** – B-cell lymphoma 2; **Bcl-xL** – B-cell lymphoma-extra large; **CAT** – catalase; **DAF-16/FOXO** – DAF-16/ Forkhead box O; **EP300** – E1A binding protein P300; **F** – fêmea; **FRAP** – ferric reducing antioxidante potencial; **g/dia** – gramas por dia; **M** – macho; **mg** – miligramas; **mg/dia** – miligramas por dia; **mg/kg** – miligramas por quilograma; **mg/kg/dia** – miligramas por quilograma por dia; **mTOR** – Mechanistic target of rapamycin; **NF-kB** – nuclear factor kappa B; **nmol/L** – nanomoles por litro; **NO** – nitric oxide; **Nrf2/ARE** – Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/ antioxidant response elements; **PGE2** – prostaglandina E2; **ppm** – partes por milhão; **ROS** – reactive oxygen species; **SCAP** – senescent cell anti-apoptotic pathway; **SIRT1** – Sirtuina 1; **SOD** – superoxide dismutase; **U** – unidades de massa atômica.



## 1.2) Metformina

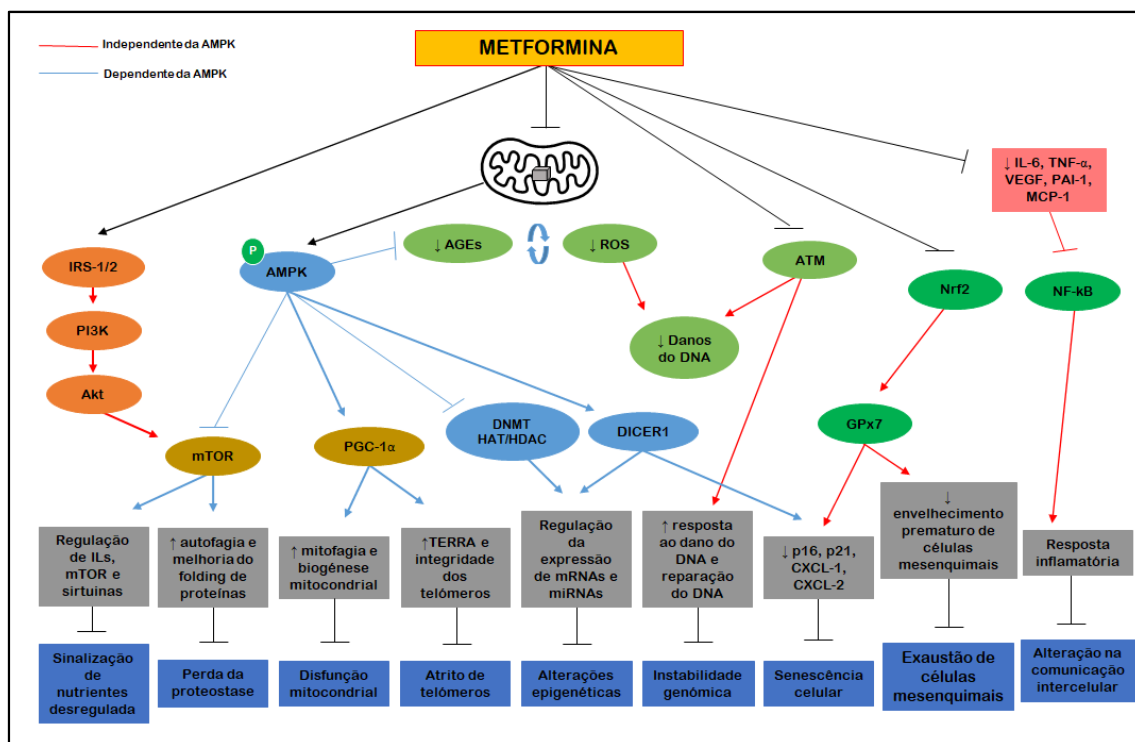
A metformina (cloridrato de dimetilbiguanida) é um fármaco que apresenta mais de seis décadas de uso no tratamento da diabetes, com excelentes resultados tanto a nível da eficácia como a nível da segurança terapêutica. Foi introduzida em 1957 como um agente hipogliceminante pelo médico francês Jean Sterne, mas só mais tarde aprovada pela FDA, no ano de 1994, para o tratamento da diabetes tipo 2. Como agente hipogliceminante, a metformina não determina uma diminuição dos níveis de glicémia *per se*, mas o seu efeito é atribuído à capacidade de supressão da gliconeogénese hepática. Somando a este mecanismo, tem ainda a capacidade de aumentar a captação periférica de glicose, mediada pela insulina (aumento da sensibilidade periférica à insulina). Esta substância é um derivado das guanidinas naturais presentes na *Galega officinalis*, uma planta intensamente utilizada na medicina popular, pelos seus efeitos bacteriostáticos, antivirais, antimaláricos, antipiréticos e analgésicos, já desde o século passado. Evidências crescentes em modelos pré-clínicos e humanos sugerem benefícios desta substância na redução do risco de doenças relacionadas com a idade, tais como patologia neurodegenerativa, cardiovascular e neoplásica. Estas propriedades geroprotetoras, emparelhadas com os seus pequenos efeitos colaterais, colocam em estudo a metformina, que tem ganho espaço na indústria do antienvhecimento, tornando-se uma das estratégias mais promissoras para tratamento em humanos, apesar dos mecanismos de ação no âmbito do antienvhecimento ainda não estarem totalmente esclarecidos.(40,54)

No que diz respeito aos mecanismos conhecidos de ação da metformina, esta revela-se importante na ativação da AMPK, através da inibição do complexo I da cadeia mitocondrial transportadora de eletrões, embora possa, ainda, ativar a AMPK por via lisossomal. Além disso, a metformina tem a capacidade de inibir o mTORC1, independentemente da AMPK. Somando a estes dados, parece haver, também, um impacto significativo na ativação do gene SIRT1 por parte da metformina. Por fim, está ainda em avaliação a capacidade de hipoacetilação proteica, que esta substância poderá possuir.(40)

Recuando aos marcadores celulares e moleculares do envelhecimento propostos por López-Otín *et al.*,(2) a metformina representa uma estratégia capaz de cobrir primariamente, e de forma mais robusta, quatro dos nove marcadores propostos, incluindo a [1] sinalização de nutrientes desregulada, [2] alteração na comunicação intercelular, [3] instabilidade genómica e [4] perda da proteostase. Secundariamente, a metformina apresenta benefícios nos restantes cinco marcadores celulares do envelhecimento, incluindo a [5] disfunção mitocondrial, [6] atrito de telómeros, [7] alterações epigenéticas, [8] senescência celular e [9] exaustão de células mesenquimais (fig.4). Os efeitos da metformina são maioritariamente atribuídos a duas componentes, uma metabólica, que inclui a ativação da AMPK, e outra

oxidativa, que incluiu a inibição do complexo I da cadeia mitocondrial transportadora de elétrons. Existem efeitos diretos adicionais em moléculas como mTORC1, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha* (PGC-1 $\alpha$ ), insulina/IGF-1, SIRT1, NF- $\kappa$ B e citocinas pro-inflamatórias.(54)

Há diversos dados epidemiológicos e científicos, através de estudos como os que são resumidamente apresentados na tabela 1, que fornecem evidências convincentes sobre os efeitos benéficos que a metformina apresenta, mimetizando os efeitos geroprotetores que o exercício físico apresenta de igual forma. Falta, ainda, procurar implementar estudos que reforcem a segurança a longo prazo da utilização deste fármaco em humanos, principalmente em humanos não diabéticos, de modo a haver evidências que permitam alargar a sua utilização.



**Figura 4. Mecanismos de ação da metformina nos marcadores celulares e moleculares do envelhecimento** [adaptado de Kulkarni *et al.* (54)]. As linhas a vermelho na figura representam mecanismos independentes da AMPK. As linhas a azul representam mecanismos dependentes da AMPK. A capacidade inibitória dos elementos moleculares é dada pelas linhas que terminam com barra, enquanto as setas referem a capacidade de ação estimulante. **AGEs** – advanced glycation endproducts; **Akt** – protein kinase B; **AMPK** – 5’adenosine monophosphate-activated protein kinase; **ATM** – ataxia-telangiectasia-mutated; **CXCL-1** – C-X-C motif chemokine ligand 1; **CXCL-2** – C-X-C motif chemokine ligand 2; **DICER1** – enzyme; **DNA** – deoxyribonucleic acid; **DNMT** – DNA methyltransferase; **GPx7** – glutathione peroxidase 7; **HAT/HDAC** – histone acetyltransferase/histone

deacetylase; **IL-6** – interleucina 6; **ILs** – interleucinas; **IRS-1/2** – insulin receptor substrate 1/2; **MCP-1** – monocyte chemoattractant protein-1; **miRNAs** – microRNAs; **mRNAs** – messenger RNAs; **mTOR** – mechanistic target of rapamycin; **NF-kB** – nuclear factor kappa B; **Nrf2** – nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; **p16** – proteína 16; **p21** – proteína 21; **PAI-1** – plasminogen activator inhibitor-1; **PGC-1 $\alpha$**  – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha; **PI3K** – phosphoinositide 3-kinase; **ROS** – reactive oxygen species; **TERRA** – telomeric repeat-containing RNA; **TNF- $\alpha$**  – tumor necrosis factor-alpha; **VEGF** – vascular endothelial growth factor.

### 1.3) Inibidores do Metabolismo da Glicose

Fenómenos como a hiperglicémia e a hiperinsulinémia são bastante comuns em indivíduos de idade avançada. Vários distúrbios metabólicos, atualmente associados à idade, como é exemplo a diabetes tipo 2, são acompanhados, na sua maioria, por distúrbios na homeostase da glicose e na sensibilidade celular à insulina.(55) Doentes diabéticos não tratados possuem características propícias ao aparecimento de patologia secundária aos níveis aumentados de glicémia, como são exemplo os danos microvasculares que levam a distúrbios como a retinopatia diabética, neuropatia diabética e nefropatia diabética, assim como danos macrovasculares, destacando-se a doença cardíaca, neurovascular e doença vascular periférica, como as principais complicações secundárias da diabetes.

O *stress* oxidativo é considerado um dos principais problemas induzidos pela hiperglicémia, sendo conhecido por favorecer a formação de produtos finais de glicosilação avançada, acelerando de forma marcada o processo de envelhecimento.(56) A não degradação, com posterior acumulação destes produtos finais de glicosilação pode ser classificada como um marcador fiável, não só de envelhecimento, como também da chamada “memória metabólica”, referindo-se à persistência de efeitos adversos da hiperglicémia, mesmo após normalização dos níveis sanguíneos de glicose. Neste sentido, vários estudos procuram demonstrar que a inibição de algumas das enzimas da via glicolítica poderão ser a chave de sucesso no combate a determinadas patologias associadas diretamente a níveis de glicémia aumentados e, conseqüentemente, ao envelhecimento.(55)

A 2-desoxi-D-glicose (2-DG) surge como uma das estratégias mais promissoras nesta vertente, apesar da sua atual falta de robustez ao nível da evidência, sendo um análogo da glicose que entra naturalmente no curso da glicólise. Esta substância possui um grupo 2-hidroxilo substituído por um hidrogénio, não podendo sofrer o processo de glicólise de forma completa. É convertida pela hexoquinase em 2-desoxiglicose-6-fosfato, que por sua vez irá inibir a fosfoglicose isomerase e, assim, impedir a formação de glicose-6-fosfato. Assim, revela-se uma estratégia promissora em áreas como a terapia antitumoral, na medida em que as células tumorais exibem elevadas taxas de glicólise, usando esta via metabólica para gerar ATP, a sua fonte energética principal.(55)

Kumar *et al.*(57) demonstrou, através da administração crónica de uma baixa dose de 2-DG, um aumento significativo da produção de ROS, em ratinhos modificados laboratorialmente de modo a representarem fenótipos com senescência celular aumentada. O autor propôs a 2-DG como sendo um indutor da formação de níveis protetores de ROS, possibilitando o aumento da expressão de genes ligados à autofagia (Beclina-1 e Atg-3), aumento do *ferric reducing antioxidant potencial* (FRAP), da atividade do complexo I e IV mitocondriais e de moléculas

como a *catalase* (CAT) e a *superoxide dismutase* (SOD), potenciando a capacidade antioxidante endógena.

Apesar dos progressos, a 2-DG não apresenta, como já foi referido, níveis robustos que permitam a sua utilização a grande escala, sendo necessários mais estudos para assegurar níveis fortes de segurança e eficácia.

#### 1.4) Inibidores do eixo GH/IGF-1

No seio das vias de sinalização associadas à restrição calórica, uma das principais encontra-se representada pela insulina e pelo IGF-1, desempenhando um papel fulcral na regulação do envelhecimento e da longevidade. Taormina *et al.*(58) sugere que a restrição calórica, bem como o jejum intermitente e a restrição de proteínas e aminoácidos, podem estender a vida útil de mamíferos, por meio da modelação da sinalização do IGF-1. Foi constatada a existência de variantes polimórficas do gene do recetor IGF-1, vinculadas à longevidade em humanos, em particular à excecional longevidade em indivíduos centenários. Somando a este facto, pacientes com síndrome de Laron, uma patologia congénita caracterizada por níveis de GH séricos normais ou elevados e níveis de IGF-1 baixos, não aumentados com a administração de GH exógena, mostraram evidências de proteção contra patologia neoplásica e contra a diabetes.(55) Deste modo, estratégias que tenham como alvo a redução dos níveis de IGF-1 mostram-se promissoras no âmbito do envelhecimento.

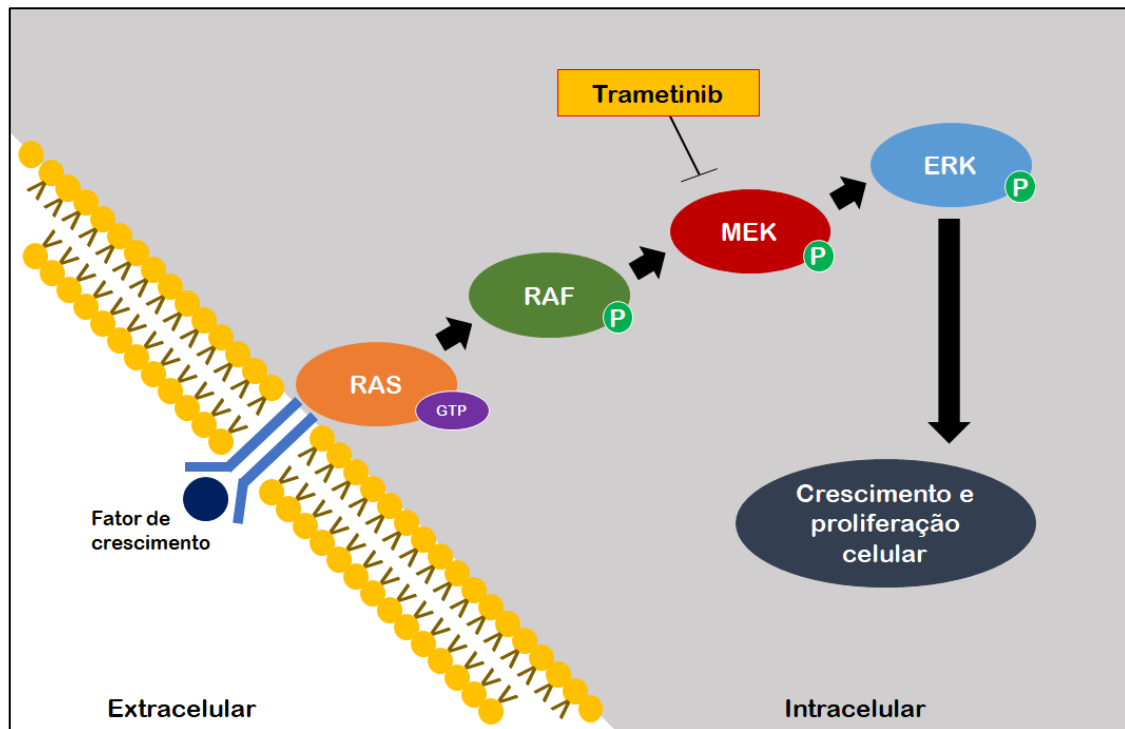
No âmbito da modelação da disponibilidade do IGF-1, Conover (59) propõe a atuação na *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), uma metaloproteinase de zinco. Esta substância é conhecida pela sua capacidade de ligação a glicosaminoglicanos presentes na superfície celular, funcionando como uma proteína promotora do crescimento, na medida em que aumenta a biodisponibilidade de *insuline-like growth factors*, nas proximidades dos seus recetores. Estudos com ratinhos knockout para a PAPP-A mostraram um aumento substancial da longevidade, sugerindo este papel importante da PAPP-A no envelhecimento e no risco de doenças associadas à idade.(59) No entanto, apesar de promissora, esta hipótese apresenta-se despida de evidência que permita uma completa segurança na sua utilização.

Atualmente, doentes com acromegália, uma doença endócrina caracterizada por níveis elevados de GH/IGF-1, apresentam taxas de mortalidade elevadas e são propostos para terapêuticas com inibidores do eixo GH/IGF-1, como são exemplos os análogos da somatostatina, que reduzem os níveis de GH através da supressão da secreção hipofisária desta hormona, resultando em níveis reduzidos de IGF-1. Dentro da mesma ordem de ideias, os antagonistas dos recetores da GH, como o pegvisomant, apresentam-se como uma estratégia promissora, com menos efeitos adversos que os análogos da somatostatina. No entanto, necessitam de uma administração injetável e apresentam-se como uma estratégia muito cara.(55)

Mais recentemente, Slack *et al.*(60) identificou um papel importante da via *Ras-Extracelular signal-related kinase-E-twenty six* (Ras-Erk-ETS) na redução da sinalização insulina/IGF-1. Especificamente, a suplementação de início na idade adulta, com um fármaco aprovado pela FDA para o tratamento do melanoma, o trametinib, altamente específico para a via Ras-Erk-

ETS (fig.5), demonstrou causar extensão significativa da longevidade na *Drosophila*, através da sua comprovada inibição do crescimento e proliferação celular.

Apesar da pouca evidência encontrada, o grupo dos inibidores do eixo GH/IGF-1 apresenta-se como um alvo promissor, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos, principalmente estudos em humanos, de modo a garantir a eficácia e segurança necessárias e para permitir retirar conclusões quanto aos seus reais benefícios no âmbito da geroproteção.



**Figura 5. Ação do trametinib** [adaptado de Khunger *et al.* (61)]. As setas a preto representam a ação estimulante dos elementos moleculares. **ERK** – extracelular signal-regulated kinase; **GTP** – guanosine triphosphate; **MEK** – mitogen-activated protein kinase; **P** – fósforo; **RAF** – kinase; **RAS** – GTPase.

## 2) Indutores de autofagia

Os indutores de autofagia representam uma das principais estratégias, com perspectivas futuras positivas.(27) Como principal representante deste conjunto de elementos nesta revisão, a espermidina apresenta-se em destaque.

### 2.1) Espermidina

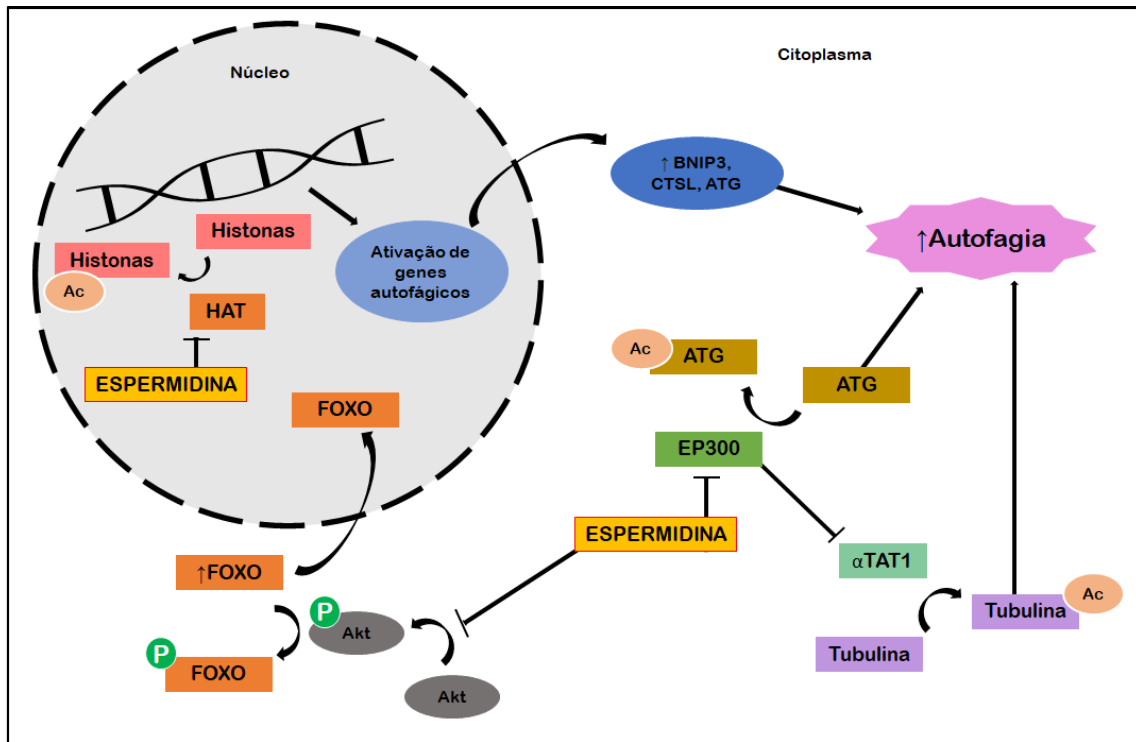
Os fenómenos de autofagia garantem não só a homeostase, como também a proteostase geral da célula, estando diretamente envolvidos na degradação de organelos celulares danificados e de agregados intracelulares potencialmente tóxicos. Por meio de mecanismos que encaminham estas substâncias tóxicas para uma via de degradação lisossomal, estes processos desintoxicam a célula e reciclam materiais que possuem uma acumulação ao longo do envelhecimento celular (27,62).

A espermidina é uma poliamina natural e a presença desta substância a nível intracelular é resultado da sua captação extracelular, da biossíntese endógena, catabolismo e excreção. Alguns dos alimentos mais ricos em espermidina são: gérmen de trigo, *natto* (soja fermentada), soja, queijo envelhecido, cogumelos, ervilhas, nozes, maçãs, peras e brócolos. A biossíntese de espermidina é alcançada através da formação de ornitina, precursora de putrescina, que por sua vez é precursora da espermidina. Já o seu catabolismo está dependente, por um lado, da degradação oxidativa da espermidina em espermina e, por outro lado, da degradação e secreção da espermidina e da espermina, que requer a sua acetilação (dependente da acetil-coenzima A), a cargo da *spermine-/spermidine-N1-acetyltransferase 1* (SSAT1) e subsequente oxidação. As poliaminas também se interconectam com substâncias que são relevantes para o metabolismo dos aminoácidos. A síntese de espermidina requer a formação de *decarboxylate S-adenosylmethionine* (dcSAM), um cofator importante para a metilação proteica, incluindo a metilação de histonas, sendo importante para o controlo epigenético celular. Para além disso, através do precursor de putrescina, a ornitina, a biossíntese de poliaminas afeta a biodisponibilidade de arginina, que é importante para a produção de *nitric oxide* (NO), uma molécula que medeia processos como a vasodilatação, afeta a função e biogénese mitocondrial e possui alguns efeitos imunomoduladores.(62) Curiosamente, a espermidina é capaz de melhorar a função mitocondrial, aumentando, possivelmente, a degradação destes organelos por processos de mitofagia.(63) Estas propriedades levaram a diversos estudos que procuraram demonstrar os efeitos protetores do tratamento com espermidina em diversas patologias associadas à idade. A administração de espermidina demonstrou efeitos protetores em ratinhos, a nível cardíaco, reduzindo a hipertrofia ventricular e melhorando a função diastólica e, mais importante até, a ingestão



correlaciona-se negativamente com o risco cardiovascular em humanos. Digno de nota, a espermidina reduz os níveis de interferão gama, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , em ratinhos.(63,64)

A base dos mecanismos moleculares que possibilitam os efeitos da espermidina, para a sua melhor compreensão, situam-se em torno da sua capacidade indutora de autofagia (fig.6). A espermidina tem a capacidade de inibir a *E1A binding protein P300* (EP300), uma acetil transferase, resultando numa desacetilação de proteínas citosólicas relevantes para o processo de autofagia. Por outro lado, a espermidina possui a capacidade de indução da transcrição de genes relevantes para os processos de autofagia. Isto envolve a regulação do fator de transcrição FOXO, assim como a inibição das acetil transferases de histonas, resultando todo o processo numa reprogramação celular. A espermidina tem também efeitos a nível da supressão da tumorigénese, através da indução da autofagia. Em células tumorais competentes, a espermidina favorece a libertação autofágico-dependente de ATP que, por sua vez, favorece a vigilância imunológica. Quanto aos efeitos anti-inflamatórios, estes são explicados por ação sobre os macrófagos, promovendo a polarização M2 e supressão de citocinas pró-inflamatórias dependentes do NF-kB, o que leva a uma diminuição da ativação de células T. Ao mesmo tempo, a espermidina favorece a formação de células T CD8+, via indução da autofagia. A supressão de citocinas circulatórias, como o TNF- $\alpha$ , também contribui para a proteção cardiovascular, possivelmente por meio de uma ação combinada com o NO. A autofagia e a mitofagia contribuem também para a elasticidade e funcionalidade mitocondrial dos cardiomiócitos. Alguma neuroprotecção pode ser explicada pela proteostase dependente da autofagia em zonas pré-sinápticas, garantindo a manutenção da plasticidade sinática.(62)



**Figura 6. Indução da autofagia induzida pela espermidina** [adaptado de Madeo *et al.* (62)]. **Ac** – acetilação; **Akt** – protein kinase B; **ATG** – autophagy-related proteins; **BNIP3** – Bcl-2 interacting protein 3; **CTSL** – cathepsin L; **EP300** – E1A binding protein P300; **FOXO** – forkhead box O; **HAT** – histone acetyltransferase; **P** – fósforo; **αTAT1** – alpha tubulin acetyltransferase 1.

### 3) Senolíticos

A fisetina, a quercetina e o navitoclax são as três substâncias que representam o grupo dos elementos senolíticos, apresentando como característica presente em todas elas o facto de protagonizarem, de uma forma direta ou indireta, a ativação de mecanismos que eliminam a acumulação de células senescentes. Desta forma, possibilitam a eliminação de potenciais agressores endógenos.

#### 3.1) Fisetina

A fisetina (3,3',4',7'-tetrahidroxiflavona) é um composto pertencente ao grupo dos polifenóis, sendo um flavonoide que determina uma cor amarelada e que se encontra em diversas frutas e vegetais, tais como morangos, maçãs, caquis, cebolas, pepinos e uvas, numa concentração de 2-160 µg/g.(65)

No ano de 2001, esta substância foi colocada no grupo dos flavonoides com capacidades de prevenção da morte de células nervosas induzida por *stress* oxidativo, entrando, assim, em foco, com os seus efeitos antioxidantes. No entanto, estudos posteriores demonstraram que a fisetina poderia, a par de uma outra substância que será desenvolvida nesta revisão, a quercetina, ser incluída no grupo dos flavonoides senolíticos. A fisetina age, em parte, através da inibição de membros da família *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), como o *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-xL), com propriedade anti-apoptóticas, assim como através da inibição de outras moléculas, tais como o *hipoxia inducible factor 1-α* (HIF-1α) e outros componentes da *senescent cell anti-apoptotic pathway* (SCAP). Em comparação com outros flavonoides, a fisetina apresenta níveis de eficácia senolítica, muitas vezes, duplamente superiores.(66) Yousefzadeh *et al.*(67) estudou, de entre um painel de dez flavonoides, qual ou quais aqueles que demonstravam maior capacidade senolítica, utilizando fibroblastos murinos e humanos com níveis de senescência induzida por *stress* oxidativo e genotóxicos, respetivamente. Para analisar esse efeito celular, foram utilizados marcadores de senescência, tais como a expressão de p16<sup>Ink4A</sup>, p21, IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, CXCL2, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) e *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Entre os dez flavonoides avaliados, os resultados alcançados demonstraram que a fisetina é o flavonoide com a capacidade senolítica mais potente. A través deste estudo, o autor afirma também que a capacidade senoterapêutica demonstrada pela fisetina sugere a sua viabilidade de tradução para estudos clínicos em humanos. Assim, revela-se importante a existência de mais protocolos e estudos clínicos em organismos humanos, de modo a demonstrar a capacidade e segurança da utilização desta substância para fins senolíticos e senoterapêuticos.

### 3.2) Quercetina

A quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona) é um flavonoide encontrado em algumas frutas e vegetais, tais como alcaparras, maçãs, frutos vermelhos, hortaliças brássicas, uvas, cebolas, chalotas, tomates, bem como em nozes e no chá verde, em concentrações de 2-234 mg/100g. Encontra-se também em algumas plantas como a ginkgo biloba, hipericão e no sabugueiro canadense.(68)

As evidências existentes sugerem que a quercetina ativa a apoptose celular por meio de uma via mitocondrial que envolve a ativação da caspase-3 e da caspase-9 e, ainda, pela libertação de citocromo c. Além disso, possui também a capacidade de modulação de proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2 e Bcl-xL) e pró-apoptóticas (*Bcl-2 associated protein X* [Bax]). A sobreexpressão da Bax, associada a uma libertação do citocromo c e conseqüente translocação de fatores para o núcleo celular, que induzem apoptose, parecem ser um dos principais efeitos desta substância.(69) No que respeita a uma componente anti-inflamatória, a quercetina parece inibir a inflamação mediada pela produção de TNF- $\alpha$ . A quercetina impede que o TNF- $\alpha$  ative diretamente a *extracelular signal-related kinase* (ERK), a *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) e o NF-kB, que são indutores potentes da expressão de genes pró-inflamatórios. Além disso, a quercetina parece inibir indiretamente a inflamação, através do aumento da atividade do *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ), antagonizando assim a ativação transcricional de genes pró-inflamatórios. Juntos, todos estes fatores supramencionados, bloqueiam a indução de cascatas inflamatórias mediadas pelo TNF- $\alpha$ .(68)

O estudo piloto em humanos realizou-se com 14 doentes com fibrose pulmonar idiopática, uma doença extremamente devastadora e com um desenvolvimento progressivo, associada ao envelhecimento acelerado do epitélio alveolar. Neste estudo, a administração intermitente de quercetina (250 mg, 5 vezes/dia) associada ao dasatinib (100 mg/dia), três vezes por semanas ao longo de três meses, demonstrou uma melhoria das capacidades físicas, avaliadas pelo aumento de distância percorrida (em metros), velocidade e diminuição do tempo de descanso.(71) Estes dados fornecem evidências encorajadoras para o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados e controlados, tanto na fibrose pulmonar idiopática como em outras doenças associadas à senescência celular, necessários para fornecer uma evidência robusta e uma segurança comprovada, que permita definir a utilização alargada da quercetina.

### 3.3) Navitoclax

Tal como supramencionado, as proteínas da família Bcl-2 funcionam como reguladores da morte celular programada, pelo que as múltiplas interações que possam comprometer ou promover a atividade destas mesmas proteínas irão determinar a morte ou sobrevivência celular. Os inibidores de processos anti-apoptóticos têm sido desenvolvidos e estudados exaustivamente para alcançar novas terapêuticas direcionadas a patologias relacionadas com o envelhecimento, como certos tipos de cancro, doenças que envolvam processos de fibrose e compromisso de órgão e algumas doenças autoimunes. O navitoclax surge como uma dessas terapêuticas, desenvolvido como uma substância pró-apoptótica com afinidade para membros da família Bcl-2, que até ao momento apresenta apenas estudos de fase I e fase II. O navitoclax (ABT-263) é um inibidor da família Bcl-2, desenvolvido com base num antecessor (ABT-737), uma substância com um grande peso molecular (800 g/mol), o que contribuía para uma afinidade celular deficitária, assim como para uma dificuldade no metabolismo. Para além destas características que comprometiam a sua utilização, o ABT-737 não possuía biodisponibilidade oral. A modificação para o navitoclax possibilitou uma melhor farmacocinética e farmacodinâmica, que permitiram potenciar os efeitos desta substância.(71)

Os primeiros estudos com o navitoclax demonstraram resultados promissores baseados na supressão tumoral de um tipo específico de cancro do pulmão, carcinoma do pulmão de pequenas células, assim como na leucemia linfocítica aguda.(71) O navitoclax funciona como um mimético BH3, ligando-se ao domínio BH3 (anti-apoptótico) das proteínas Bcl-2, o que provoca a libertação da *Bcl-2-like protein 11* (BIM). Este estado livre da BIM permite a sua ação apoptótica, centrada na libertação de citocromo c, ativação de caspases e finalmente apoptose celular.(72)

Para além dos estudos apresentados na tabela 1, mais estudos deveriam ser elaborados, de modo a explorar e a direccionar os conhecimentos para os mecanismos concretos que possibilitam os efeitos demonstrados pelo navitoclax. A elucidação do potencial desta substância, utilizada de forma isolada ou em combinação com tratamentos existentes, permitirá uma melhor utilização e, principalmente, uma utilização segura. A sua biodisponibilidade oral poderá permitir uma maior abrangência clínica, de modo a ter um sucesso terapêutico superior.(73)

## 4) Ativadores da Telomerase

### 4.1) TA-65

Os telómeros são elementos genéticos essenciais, responsáveis pela proteção da porção final dos cromossomas, estando o encurtamento de telómeros associado ao envelhecimento e a muitas doenças relacionadas com a idade. Vários estudos demonstram que a ativação da telomerase é essencial para a manutenção do comprimento dos telómeros, para retardar o envelhecimento e reverter a degeneração tecidual, própria do avançar da idade.

Nesta ordem de ideias, surge o TA-65, uma substância isolada do extrato da raiz de *Astragalus membranaceus*. Bernardes de Jesus *et al.*(74) demonstrou a capacidade do TA-65 em aumentar o comprimento médio dos telómeros e diminuir a percentagem de telómeros criticamente curtos e de danos no DNA, em fibroblastos embrionários de ratinhos haploinsuficientes, que abrigam telómeros criticamente curtos e uma única cópia do gene *telomerase RNA component* (TERC). Deste estudo ressalva-se, também, que o TA-65 não causa alongamento dos telómeros em ratinhos com insuficiência total de telomerase. Estes resultados indicam que o tratamento com TA-65 resulta num alongamento dos telómeros que é dependente da telomerase. Finalmente, demonstrou que a suplementação dietética com TA-65 em ratinhos fêmea leva a uma melhoria de diversos marcadores, como são exemplos a tolerância à glicose e a osteoporose, sem, em contrapartida, aumentar significativamente a incidência global de cancro.(74)

Um estudo clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, envolvendo 117 indivíduos positivos para citomegalovírus e relativamente saudáveis, com idades compreendidas entre 53 e 87 anos, comprovou que o TA-65 tem a capacidade de alongamento de telómeros, por uma via telomerase-dependente.(75) Outro estudo, envolvendo 7000 pessoas/ano, num período de 5 anos, comprovou que o TA-65 melhora alguns marcadores de saúde metabólicos, ósseos e cardiovasculares, sem qualquer tipo de evento adverso, o que sugere que esta substância melhora a saúde de uma forma global, reduzindo os riscos de mobilidade e mortalidade.(76)

No que diz respeito a uma capacidade de imunorregulação, Liu *et al.*(77) aponta alguns efeitos positivos de remodelação, incluindo um declínio significativo na percentagem de células T citotóxicas senescentes e células *natural killer* (NK), em humanos positivos para citomegalovírus, durante o período de 1 ano. Em células T CD4 e CD8 humanas, cultivadas de 6 dadores saudáveis, foi descoberto que o TA-65 aumentou a atividade da telomerase, ao regular a via específica da *mitogen-activated protein kinase* MAPK.(77)

Apesar dos estudos referidos é necessária uma maior atenção e mais estudos para avaliar os mecanismos subjacentes à ação do TA-65, principalmente na avaliação do sua absorção,

distribuição, metabolismo e excreção. Ainda assim, com base nos estudos existentes, o TA-65 apresenta um bom potencial para uma ampla aplicação no envelhecimento e nas doenças com ele relacionadas.

## 5) Epigenéticos

### 5.1) Resveratrol

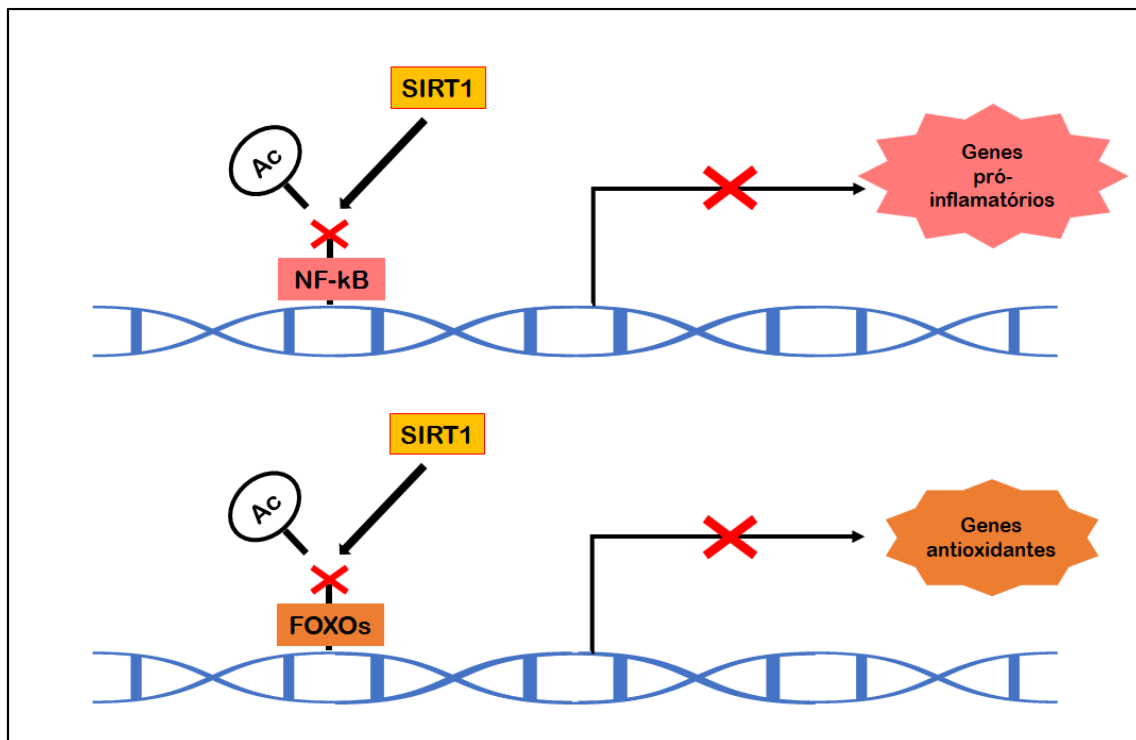
As sirtuínas são proteinodesacetilases dependentes de NAD<sup>+</sup>, que desempenham um papel crucial na regulação epigenética da expressão gênica. Em mamíferos, descobriu-se que a SIRT1, um homólogo da Sir2 (presente na levedura), age como uma molécula antienvhecimento no contexto de restrição calórica.(78) Para além de uma ação de silenciamento de genes, a SIRT1 foi mostrando uma capacidade de regular outros processos biológicos importantes, incluindo resistência ao *stress* oxidativo, sobrevivência celular, inflamação, biogênese mitocondrial, função vascular e, ainda, apoptose e autofagia.(55) Ao longo dos últimos anos assistiu-se a uma larga triagem que procura encontrar moléculas ou substâncias com capacidade de ativação das sirtuínas. Dentro destas pesquisas surgiu o resveratrol.

O resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) pertence à família das fitoalexinas naturais. Está presente em diversos alimentos como a uva, vinho tinto, pistácio, amendoim, mirtilo e chocolate negro, estando disponível nas formas isoméricas *cis* e *trans*, mas apenas o *trans* resveratrol é responsável pelos efeitos em termos de longevidade e benefícios cardiovasculares. No ano de 1992, surgiram os primeiros interesses no resveratrol devido ao conhecido “paradoxo francês”, que surgiu no ano de 1819, e que assenta na ideia de que os franceses, apesar de consumo exagerado de gorduras saturadas, sofriam pouco de doenças cardiovasculares. Nessa altura, as hipóteses levantadas seriam de que o vinho, bebida frequentemente consumida por indivíduos franceses, poderia possuir propriedades antioxidantes cardioprotetoras.(79)

O resveratrol é um ativador notável da SIRT1. Durante o envelhecimento, a perda gradual da expressão de SIRT1 é notória, principalmente em células endoteliais e nos cardiomiócitos, iniciando-se um envelhecimento vascular e cardíaco. Sendo um ativador de proteinodesacetilases, o resveratrol terá a capacidade de, indiretamente, desacetilar o *liver kinase B1* (LKB1), promovendo a fosforilação da AMPK. O resveratrol possui ainda a capacidade de promover a desacetilação de fatores de transcrição, como o NF-κB e o FOXO, agindo, ainda, epigeneticamente como uma histona desacetilase para fatores de transcrição. Será este processo de regulação epigenética o responsável por promover, nas células do sistema cardiovascular, um ambiente interno livre de *stress* oxidativo e moléculas pró-inflamatórias (fig.7). No âmbito da mimetização dos efeitos do exercício, esta substância destaca-se ainda no aumento da capacidade aeróbia, angiogénese, biogénese mitocondrial e ativação de moléculas como o PPARγ.(79)



No ano de 2017, Pollack *et al.*(80) apresentou um estudo randomizado controlado, duplamente cego, em que idosos com intolerância à glicose foram tratados com resveratrol, 2-3 g/dia, ou placebo, durante um período de 6 semanas. Os resultados demonstraram que o resveratrol possuía efeitos benéficos na função vascular, mas não no metabolismo da glicose ou na sensibilidade à insulina. O autor procurou, através de outros estudos em humanos, reportar o efeito do resveratrol no metabolismo da glicose e na função vascular, até então bem definidos em modelos animais, demonstrando um aumento da longevidade. As mudanças observadas na expressão gênica sugerem efeitos similares aos que foram observados com restrição calórica, o que tem vindo a ser demonstrado como potenciador da longevidade em modelos animais, embora o seu significado em humanos seja ainda incerto. Estudos futuros em humanos devem abordar o intervalo de dose apropriado, assim como procurar contornar a baixa biodisponibilidade do resveratrol, segundo o mesmo autor.(80)



**Figura 7. Modulação transcricional da SIRT1** [adaptado de Cheng *et al.* (79)]. **Ac** – acetilação; **FOXO** – forkhead box O; **NF-kB** – nuclear factor kappa B; **SIRT1** – sirtuina 1.

## 6) Antioxidantes

As agressões oxidantes a que predispomos o nosso organismo, determinam a importância fulcral que é dada ao grupo dos antioxidantes. A melatonina, de origem sintética, a par da curcumina, um suplemento biológico à disposição da grande maioria dos indivíduos, apresentam-se como os principais elementos que constituem este grupo. Como ideia chave, os antioxidantes medeiam mecanismos que impedem a agressão celular por parte de elementos formados no ambiente endógeno que, diariamente, agrediriam os tecidos e células do organismo humano.

### 6.1) Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma indolamina, produzida a partir do triptofano e libertada em circulação, de forma pulsátil, pela glândula pineal, em íntima relação com o ritmo circadiano, embora possa ser sintetizada por tecidos extrapineais, como são exemplos o coração, o fígado, a placenta, o rim, o intestino e a pele. A melatonina é um importante regulador de processos fisiológicos e encontra a seu cargo parte do equilíbrio homeostático do organismo. O nível de melatonina ao longo do dia varia entre 5-200 pg/ml, atingindo, habitualmente, o seu pico mais agudo durante a madrugada. Dentro dos agentes com atividade antioxidante, a melatonina destaca-se pelas suas propriedades altamente pleiotrópicas. Esta substância possui efeitos antioxidantes exercidos por mecanismos diretos e indiretos, que tornam esta molécula uma das estratégias mais potentes e com capacidades robustas, no que diz respeito à sua função protetora endógena contra a formação de radicais livres.(55,81)

Acredita-se que parte das ações da melatonina sejam mediadas pela via *Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2-Antioxidant response elements* (Nrf2-ARE). Geralmente, a proteção contra o *stress* oxidativo é fornecida por atividades antioxidantes diretas e indiretas. Os antioxidantes diretos são compostos que neutralizam diretamente as ROS. Esses compostos são, eles próprios, *redox* ativos e são consumidos na reação com as ROS. Já os antioxidantes indiretos, ativam os sistemas naturais *redox*, causando uma ativação transcricional de uma bateria de proteínas citoprotetoras com ação catalisadora.(82) O *nuclear factor-erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) é, nesta vertente, um regulador mestre da atividade antioxidante indireta. Em resposta ao *stress* oxidativo, o Nrf2 regula genes protetores, ligando-se a *antioxidant response elements* (AREs), nas regiões promotoras dos genes antioxidantes. A SOD, a CAT e a glutathiona peroxidase estão entre os genes ativados pelo Nrf2. Além disso, o Nrf2 interage com outros reguladores cruciais, como é exemplo o NF-kB e o p53, sendo expresso em muitos tecidos. Os principais órgãos de desintoxicação são o rim e o fígado, que

apresentam níveis mais elevados desta substância.(55) Estudos feitos com ratinhos transgênicos mostram que níveis elevados de atividade do Nrf2 promovem a longevidade, enquanto níveis de atividade reduzidos estão associados a um encurtamento do tempo de vida, baseando-se a justificação na capacidade do Nrf2 influenciar positivamente as vias envolvidas nos processos de senescência celular.(83)

A melatonina exerce, também, um efeito anti-apoptótico, que depende da sua capacidade de otimização da função mitocondrial, através de mecanismos antioxidantes. Os efeitos anti-apoptóticos da melatonina estão associados ao aumento do Bcl-2, assim como uma diminuição da Bax e da caspase 3. Apesar disso, um efeito antiangiogénico e pró-apoptótico, através da inibição do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), HIF-1 $\alpha$ , *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription 3* (JAK/STAT3), foi observado no carcinoma hepático. Deste modo, prevê-se que a melatonina tenha uma capacidade de manutenção do equilíbrio pró e anti-apoptótico, mediante as necessidades locais, a fim de manter a homeostase.(81)

O papel da melatonina no processo de envelhecimento é evidente a partir da observação de que, tanto o envelhecimento, quanto as patologias com ele relacionadas, estão intimamente ligados à perda de secreção de melatonina e ao declínio da amplitude circadiana da melatonina. Recentemente, foi assumido que os efeitos de promoção da longevidade por parte da melatonina poderiam ser atribuídos a ativação da SIRT1.(84)

Perante os benefícios supramencionados, é importante ressaltar que há necessidade de encontrar dados sólidos sobre a segurança farmacocinética da administração exógena de melatonina. Parte dos seus efeitos benéficos poderão ser atribuídos ao conteúdo de melatonina de alguns alimentos que constituem a dieta mediterrânea, tais como o vinho tinto, pistácios, azeitonas e certos tipos de peixe, estando ainda em questão as doses necessárias para os efeitos pretendidos. Em relação à administração suplementar, uma das questões fundamentais prende-se, assim, com a dose necessária para uma boa eficácia desta substância, com o mínimo de efeitos secundários. Existe um nível endógeno específico abaixo do qual a melatonina se torna ineficiente, sendo que nesses casos a suplementação exógena poderá ser necessária. São, por este motivo, necessários mais estudos de forma a dar robustez à estratégia de utilização da melatonina como um farmacomimético dos benefícios do exercício físico no envelhecimento fisiológico.

## 6.2) Curcumina

A curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadina-3,5-diona), também chamada de diferuloilmetano, é o principal polifenol natural encontrado na curcuma longa, ou açafrão-da-terra. A curcuma é uma especiaria que tem vindo a receber cada vez mais interesse tanto a nível médico/científico, quanto a nível culinário, pertencendo à família do gengibre e classificando-se como uma planta herbácea perene rizomatosa. Os interesses nesta especiaria são conhecidos há milhares de anos, no entanto, a determinação dos mecanismos exatos pelos quais exerce as suas funções, é relativamente recente. Nos países asiáticos, a curcuma tem sido tradicionalmente utilizada para fins medicinais, devido às suas propriedades fundamentalmente antioxidantes e anti-inflamatórias, mas também antimicrobianas e anti-neoplásicas. Apesar dos efeitos benéficos relatados, a curcumina apresenta como principal problema a sua baixa biodisponibilidade, que parece ser principalmente devida à má absorção, metabolismo rápido e eliminação igualmente rápida. Assim, vários agentes têm sido testados para melhorar a biodisponibilidade desta substância. Um dos exemplos é piperina, um conhecido potenciador da biodisponibilidade, que é o principal componente ativo da pimenta-do-reino e que está associada a um aumento de 2000% na biodisponibilidade da curcumina.(85)

No que diz respeito aos mecanismos pelos quais a curcumina exerce as suas funções antioxidantes, há evidências de que pode aumentar a atividade de antioxidantes endógenos, como é exemplo a SOD e a CAT, assim como as concentrações séricas de glutathione peroxidase e peróxidos lipídicos.(86,87) É, ainda evidente, a capacidade da curcumina em inibir enzimas que normalmente geram ROS, como são exemplos a lipoxigenase e a cicloxigenase, assim como a xantina hidroxigenase/oxidase.(88) A atividade anti-inflamatória parece estar relacionada com a capacidade de bloquear a ativação do fator de transcrição NF-kB.(85)

No ano de 2020, Sadeghian *et al.*(89) realizou uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios randomizados e controlados, com o objetivo de examinar o efeito da curcumina oral na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde. Num total de 10 estudos incluídos na meta-análise, foi encontrado um efeito significativo, da suplementação com curcumina, na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde. A curcumina demonstrou, principalmente quando utilizada sobre a forma de formulações com alta biodisponibilidade, ter um impacto positivo na questão analisada. Ainda assim, o autor reforça que dada a heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão, são necessárias evidências adicionais, com a elaboração de estudos bem planeados, a longo prazo, de modo haver respostas mais seguras e uma evidência mais robusta, quanto à utilização da curcumina.

## 7) Adaptagénicos

### 7.1) *Rhodiola rosea*

A *Rhodiola rosea*, da família *Crassulaceae*, é uma planta tradicionalmente utilizada como um composto adaptagénico, sendo também conhecida como raiz ártica, raiz de rosa, rosa orpin ou raiz de ouro, apresentando-se sob a forma de um rizoma carnudo. Cresce, geralmente, em solos de calcário e granito em grandes altitudes (2000-5000 metros). Os efeitos adaptagénicos têm sido tradicionalmente referidos como indutores de uma imunidade inespecífica. O uso tradicional parece ser proveniente da civilização viking, que utilizava esta planta para potencialmente preservar a robustez física. Na Ásia, esta planta foi incorporada na medicina tradicional chinesa, sob o nome *hong jing tian*, onde é recomendado retirar 3-6 g da raiz diariamente, para obter uma maior vitalidade e longevidade.(90)

Dentro dos compostos que constituem esta planta, tais como flavonóides, terpenóides, esteróis e taninos, o salidroside destaca-se como o principal constituinte bioativo. O salidroside (2-(4-hidroxifenil) etil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo) é um glicosídeo fenilpropanóide, que existe em maior quantidade no rizoma da *Rhodiola rosea*, quando comparado com a raiz e, também, em maior quantidade na planta masculina, quando comparada com a feminina. Os principais efeitos descritos para esta substância prendem-se com benefícios a nível cardiovascular, do sistema nervoso central, atividade antifadiga e antienvelhecimento, assim como atividade anti-inflamatória e antioxidante.(91) Wiegant *et al.* (92) procurou demonstrar, através de estudos feitos com *Caenorhabditis elegans*, não só o aumento da expectativa média de vida, como também a forma como esse fenómeno é justificado. Com valores significativos, o autor comprovou que o modo de ação deste adaptagénico se centra na indução da translocação do fator de transcrição DAF-16 (um ortólogo da família FOXO, presente no *C. elegans*), do citoplasma para o núcleo. Esta translocação sugere um potencial de reprogramação de atividades transcricionais que favorecem a síntese de proteínas envolvidas em processos de resistência ao *stress* e, ainda, à longevidade. No entanto, estes estudos necessitam de ser confirmados em organismos humanos, de modo a cimentar os supostos benefícios que este adaptagénico demonstrou possuir em *C. elegans*.(92) Assim, mais estudos são necessários de modo a garantir quais as doses e *timings* de suplementação, que fazem a *Rhodiola rosea* enquadrar-se como um dos alvos das terapêuticas antienvelhecimento que mimetizam os efeitos benéficos que o exercício físico possui, nesta mesma vertente.

## 8) Estimulantes

### 8.1) Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilpurina-2,6-diona) é um alcaloide natural do grupo das xantinas, que pode ser encontrado em bebidas como o café, chá, bebidas energéticas, vários medicamentos, bem como numa miríade de fontes dietéticas. Esta substância atua como um antagonista não seletivo para os recetores de adenosina A1 e A2A no coração e no cérebro e tem efeitos antidepressivos e diuréticos. Baixas doses de cafeína (<65 mg) melhoram o desempenho cognitivo, a memória de trabalho e o humor, enquanto doses na ordem das 200 mg aumentam o estado de alerta, de excitação e a energia, na população humana.(93)

A cafeína é conhecida por afetar o crescimento celular, a proliferação e o metabolismo energético, ao inibir a via de sinalização da mTOR. A sinalização da TOR, supramencionada relativamente à rapamicina, é uma via plenamente conhecida relativamente à manutenção da homeostase e ao crescimento celular, e a cafeína exibe um efeito notavelmente semelhante ao da rapamicina, na inibição do TORC1 e na alteração subsequente dos padrões de expressão génica global em leveduras. Células mutantes sem os géneros que codificam Tor1, Kog1 ou Tco89, 3 componentes não essenciais específicos do TORC1, exibem hipersensibilidade à cafeína, sugerindo que o TORC1 é o alvo específico da cafeína.(94) Wanke *et al.*(95) propôs que a cafeína aumenta o tempo de vida das células de levedura, visando o TORC1 e a sua cascata a jusante. Lublin *et al.*,(96) para avaliar se a cafeína seria protetora durante o envelhecimento, estudou os seus efeitos em adultos de *C. elegans*, em diferentes concentrações. O autor demonstrou que a cafeína, numa concentração de 0,1%, aumentou o tempo de vida máximo em 52% e também aumentou significativamente o tempo de vida médio nesta espécie. Conseguiu, ainda, demonstrar que os efeitos protetores da cafeína foram completamente bloqueados pela inibição da DAF-16, conseguindo desta forma provar que os efeitos da cafeína são dependentes deste ortólogo do FOXO, presente na *C. elegans*. Por fim, conseguiu demonstrar que a cafeína reduziu a aceleração da taxa de mortalidade dependente da idade em 53%, sendo que esse efeito foi igualmente bloqueado pela inibição da DAF-16.

A cafeína revelou também inibir o transporte de açúcares, ao ligar-se ao ponto de ligação de nucleotídeos do *glucose transporter type 1* (GLUT1), que faz a captação de glicose por meio de um mecanismo de difusão facilitada, ou seja, a favor do gradiente de concentração. O GLUT1 é igualmente inibido alostericamente pelo ATP, e o AMP atua como um antagonista competitivo da inibição da captação de glicose mediada pelo ATP. Curiosamente, estudos revelam que o ATP pode antagonizar a inibição não competitiva da captação da glicose

mediada pela cafeína, sugerindo que a cafeína e a adenosina compartilham semelhanças estruturais.(93)

Perante a escassa evidência científica relativamente ao uso da cafeína como um agente geroprotetor, principalmente em humanos, revela-se fundamental a existência de mais estudos neste sentido. Tal como a rapamicina, também a cafeína demonstra propriedades que lhe permitem interferir na via da mTOR, demonstrando ser um alvo aliciante no combate ao envelhecimento.

## DISCUSSÃO

Acreditou-se, praticamente desde sempre, que o envelhecimento e as marcas que dele são dependentes, seriam justificados por uma única causa, sendo que os estudos que foram sendo elaborados para a compreensão desta causalidade, integravam vertentes unidirecionais, em busca de alvos particulares. Através dos resultados desta revisão, é possível afirmar que uma única causa não poderia explicar adequadamente o aparecimento das marcas codependentes e que ocorrem em simultâneo com os processos fisiológicos de envelhecimento. A compreensão desta rede de causalidade permite a conceção de estratégias que possibilitam o combate ao envelhecimento, sendo, no entanto, um trabalho difícil, mas ao mesmo tempo bastante motivador. Para além do facto de que o combate ao envelhecimento é uma tarefa, por si só, difícil, mimetizar os efeitos do exercício físico neste processo torna-se uma responsabilidade árdua e muitas vezes uma missão quase impossível. Nesta vertente, o exercício físico compreende uma panóplia de benefícios em todos os marcadores celulares e moleculares do envelhecimento, apresentando-se como a principal estratégia geroprotetora existente. Apesar disso, o exercício físico acarreta algumas particularidades (e dificuldades), principalmente no que diz respeito à sua aplicação em determinados grupos etários e em determinados fenótipos. É por este motivo que a procura de estratégias que simbolizam ganhos idênticos àqueles que o exercício físico permite adquirir, se revela importante.

É correto afirmar que os efeitos pró-longevidade dos agentes antienvhecimento apresentados nesta revisão são complexos, podendo ser atribuídos a várias vias de sinalização celulares e extracelulares. Por este motivo, levando em consideração a complexidade excecional dos mecanismos que estão na base destas estratégias, a identificação e elaboração de intervenções antienvhecimento, robustas e seguras, parece ser uma tarefa com bastantes barreiras, para resultados a curto prazo, mas com perspectivas positivas a longo prazo. Em contrapartida, os avanços supramencionados são bastante consideráveis e um número relevante de substâncias farmacológicas com potencial de interação nas vias celulares e moleculares subjacentes ao envelhecimento, permitem desde logo acreditar que as investigações, extremamente importantes para delinear e perspetivar o futuro, não serão em vão.

De forma a agrupar, apenas segundo uma ideia teórica, as estratégias promissoras desta revisão, podemos enquadrá-las em três grandes grupos. O primeiro grupo será constituído pelos fármacos e suplementos que demonstram efeitos antienvhecimento, mas ainda sem qualquer evidência relativamente à sua capacidade de prolongar o tempo de vida útil. No segundo grupo encontram-se aqueles que sugerem uma extensão da longevidade,



principalmente porque podem prevenir ou adiar a progressão de determinado tipo de doenças relacionadas com a idade, como são exemplo o cancro e as doenças cardiovasculares, apesar de não demonstrarem retardar o processo de envelhecimento em si. No terceiro, e último grupo, encontram-se as estratégias que prolongam a longevidade celular, uma vez que, na verdade, reverterem o próprio processo de envelhecimento, pelo menos em situações particulares (55). Certamente que a colocação, de uma forma restritiva, das estratégias mencionadas ao longo desta revisão, num destes grupos, seria bastante redutor, na medida em que são significativamente poucos os resultados de estudos feitos até agora nesta mesma área de investigação e, portanto, qualquer novo dado que possa aparecer poderá ditar a transição de uma substância de um grupo para outro.

Com base no envelhecimento da população, estes planos terapêuticos, sem dúvida, poderão ser áreas de crescente relevância para a indústria farmacêutica e para as organizações de saúde pública. Subentendem-se os benefícios socioeconómicos que podem ser obtidos a partir da abordagem baseada no paradigma desta revisão, em comparação com a estratégia atualmente utilizada em termos de saúde pública, voltada para o combate de determinadas doenças. Atualmente, é consensual entre médicos e profissionais de saúde, que a otimização do funcionamento fisiológico e mental ao longo da vida, deve ser o foco central das políticas de saúde para um problema, ainda maior, que se prende com a globalização e o aparecimento constante de entraves na saúde global.

Um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada, exercício regular e a interrupção de determinadas vias de intoxicação do organismo são, claramente, estratégias de primeira linha. Apesar disso, o uso de substâncias farmacológicas, potenciais e outras já existentes, pode servir como uma abordagem adicional e não substitutiva. As grandes expectativas relacionadas ao desenvolvimento destas intervenções antienvhecimento devem, no entanto, ser certamente discutidas e exploradas à luz das implicações económicas, sociais e, fundamentalmente, éticas, que acarretam. A implementação dessas abordagens na prática clínica só será possível após um exame aprofundado e uma discussão mais abrangente. Para atender às necessidades causadas pelo envelhecimento populacional, é necessário dar mais ênfase à gerociência, o que exigirá esforços interdisciplinares conjuntos, trabalhando investigadores, médicos e outros profissionais em contínuo, de modo a fazer a transição das pesquisas base, até às aplicações clínicas finais.

## **Limitações**

É possível enumerar algumas limitações na elaboração desta revisão. Uma das principais surge relacionada com a escassez na quantidade de estudos realizados em humanos, facto

que seria essencial para reforçar as conclusões que foram retiradas de estudos em espécies animais. Em combinação com esta limitação, também as variações na duração do tratamento, tamanhos pequenos de amostras selecionadas e estudadas, assim como a falta de uma estratificação de dados que pudessem influenciar os estudos e que não foram contabilizados, finalizam a enumeração do conjunto dos fatores limitantes desta pesquisa.

## CONCLUSÃO

A escassez de estudos disponíveis não permite tirar uma conclusão forte e definitiva sobre a eficácia dos fármacos e suplementos investigados no processo de envelhecimento. Desta forma, nenhum fármaco ou suplemento pode, neste momento, ser recomendado com confiança para a prática clínica, com o objetivo de atrasar o processo de envelhecimento. Para uma recomendação mais clara de quais as terapêuticas biológicas e/ou sintéticas que têm uma capacidade de mimetização dos efeitos antienvhecimento já demonstrados pelo exercício, são claramente necessários mais estudos e com maior tamanho amostral.

De olhos postos no futuro, mas com firmeza nos passos necessários para o alcançar, é legítimo afirmar que o conhecimento atual se resume a um pequeno grão de areia. No entanto, a procura por alcançar todo o deserto de ignorância que se encontra por detrás dos mecanismos antienvhecimento e robustez de determinadas substâncias, será a pedra basilar no desenvolvimento de uma gerociência diferente daquela que hoje conhecemos.

## **AGRADECIMENTOS**

A realização desta revisão contou com importantes apoios, diretos e indiretos, sem os quais não seria possível a execução da mesma, aos quais estou extremamente grato.

Ao meu orientador, Mestre Alexandre Rebelo-Marques, pela sua disponibilidade, saberes transmitidos e auxílio na resolução de dúvidas que foram surgindo ao longo de todo o período de trabalho.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro, pela colaboração e apoio na realização deste projeto.

Ao Doutor Renato Andrade, pela clareza, rigor, total disponibilidade, opiniões e críticas, mas principalmente pelo ajuda fundamental na colaboração para solucionar problemas e dúvidas que surgiram ao longo desta revisão narrativa.

À Doutora Maria Eugénia Jardim Soares, pelo auxílio na correção linguística do manuscrito.

A todos, o meu mais sincero e profundo agradecimento.

## REFERÊNCIAS

1. Chakravarti D, LaBella KA, DePinho RA. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell*. 2021 Jan 21;184(2):306-322.
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hall-marks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
3. Jin K. Modern biological theories of aging. *Aging Dis*. 2010;1(2):72.
4. Fragala MS. The physiology of aging and exercise. In: Sullivan G, Pomidor A, editors. *Exercise for Aging Adults*. Springer. 2015; p. 1–11.
5. Piedrafita G, Keller MA, Ralser M. The impact of non-enzymatic reactions and enzyme promiscuity on cellular metabolism during (oxidative) stress conditions. *Biomolecules*. 2015;5(3):2101–22.
6. Rebelo-Marques A, De Sousa Lages A, Andrade R, Ribeiro CF, Mota-Pinto A, Carrilho F, et al. Aging Hallmarks: The Benefits of Physical Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 25;9:258.
7. Seals DR, Melov S. Translational geroscience: emphasizing function to achieve optimal longevity. *Aging (Albany NY)*. 2014 Sep;6(9):718-30.
8. Ruetenik A, Barrientos A. Dietary restriction, mitochondrial function and aging: from yeast to humans. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Nov;1847(11):1434-47.
9. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):401-12.
10. Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Plyusnina EN, Zhavoronkov A, Budovsky A, Yanai H, et al. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res Ver*. 2013;12(2):661–84.
11. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1475–85.
12. Dechat T, Pfliegerhaer K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev*. 2008;22(7):832–53.
13. Park CB, Larsson N-G. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *J Cell Biol*. 2011;193(5):809–18.
14. Gregg SQ, Gutiérrez V, Rasile Robinson A, Woodell T, Nakao A, Ross MA, et al. A mouse model of accelerated liver aging caused by a defect in DNA repair. *Hepatology*. 2012;55(2):609–21.
15. Murga M, Bunting S, Montaña MF, Soria R, Mulero F, Cañamero M, et al. A mouse model of ATR-Seckel shows embryonic replicative stress and accelerated aging. *Nat Genet*. 2009;41(8):891–8.

16. Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflügers Arch.* 2010;459(2):259–68.
17. Hohensinner PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomere dysfunction, autoimmunity and aging. *Aging Dis.* 2011;2(6):524.
18. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25(3):585–621.
19. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol.* 1996;31(4):443–8.
20. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693–704.
21. Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet.* 2009;85(6):823–32.
22. Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Ver.* 2013;12(2):509–19.
23. Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, Silva Santos RD, Furtado GP, Moraes MO, Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. *Epigenetics.* 2019 Dec;14(12):1164-1176.
24. Grazioli E, Dimauro I, Mercatelli N, Wang G, Pitsiladis Y, Di Luigi L, et al. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics.* 2017;18(8):802.
25. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:959–91.
26. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. *Science.* 2008;319(5865):916–9.
27. Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Protein homeostasis and aging: the importance of exquisite quality control. *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):205–15.
28. Slack C, Giannakou ME, Foley A, Goss M, Partridge L. dFOXO-independent effects of reduced insulin-like signaling in *Drosophila*. *Aging Cell.* 2011;10(5):735–48.
29. Yamaza H, Komatsu T, Wakita S, Kijogi C, Park S, Hayashi H, et al. FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging Cell.* 2010;9(3):372–82.
30. Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(2):327–36.
31. Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int.* 2014;2014:238463.

32. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev.* 2007;87(1):99–163.
33. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011 Nov 2;479(7372):232-6.
34. Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):681–91.
35. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY).* 2012;4(3):166.
36. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy–inflammation–cell death axis in organismal aging. *Science.* 2011;333(6046):1109– 12.
37. Nelson G, Wordsworth J, Wang C, Jurk D, Lawless C, Martin-Ruiz C, et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell.* 2012;11(2):345–9.
38. American College of Sports Medicine (ACSM). ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2018).
39. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res.* 2015;18(1):57–89.
40. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* 2019 Mar 5;29(3):592-610.
41. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug 21;37:371-393.
42. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Beuttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat. Cell Biol.* 2009;11:1305–1314.
43. Guarente L. Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007;72:483–488.
44. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):181-92.
45. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:665–674.
46. de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The Business of Anti-Aging Science. *Trends Biotechnol.* 2017 Nov;35(11):1062-1073.

47. Decreto Lei no 176/2006 de 30 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Acedido a 10 fev. 2021. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/176/2006/08/30/p/dre/pt/html>
48. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018 Mar 1;28(2):104-125.
49. Russo GL, Spagnuolo C, Russo M, Tedesco I, Moccia S, Cervellera C. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan. *Biochem Pharmacol.* 2020 Mar;173:113719.
50. Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future. *Geroscience.* 2020 Oct 10. Epub ahead of print.
51. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science.* 1991 Aug 23;253(5022):905-9.
52. Melick CH, Jewell JL. Regulation of mTORC1 by Upstream Stimuli. *Genes (Basel).* 2020 Aug 25;11(9):989.
53. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460(7253):392–5.
54. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab.* 2020 Jul 7;32(1):15-30.
55. Vaiserman AM, Lushchak OV, Koliada AK. Anti-aging pharmacology: Promises and pitfalls. *Ageing Res Rev.* 2016 Nov;31:9-35.
56. Anisimov, VN. Metformin: do we finally have an anti-aging drug? *ABBV CellCycle.* 2013;12(22):3483–3489.
57. Kumar R, Saraswat K, Rizvi SI. 2 -Deoxy - d-glucose at chronic low dose acts as a caloric restriction mimetic through a mitohormetic induction of ROS in the brain of accelerated senescence model of rat. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020 Sep-Oct;90:104133.
58. Taormina G., Mirisola MG. Longevity: epigenetic and biomolecular aspects. *Biomol. Concepts.* 2015;6(2):105–117.
59. Conover CA. Role of PAPP-A in aging and age-related disease. *Exp. Gerontol.* 2013;48:612–613.
60. Slack C, Alic N, Foley A, Cabecinha M, Hoddinott, MP, Partridge, L. The Ras-Erk-ETS-signaling pathway is a drug target for longevity. *Cell.* 2015;162 (1):72–83.
61. Khunger A, Khunger M, Velcheti V. Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753466618767611.



62. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018 Jan 26;359(6374):eaan2788.
63. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*. 2016 Dec;22(12):1428-1438.
64. Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M. Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria. *Cells*. 2019 Dec 28;9(1):82.
65. Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 10; 19(2):151-62.
66. Gruendler R, Hippe B, Sendula Jengic V, Peterlin B, Haslberger AG. Nutraceutical Approaches of Autophagy and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Molecules*. 2020 Dec 18;25(24):6018.
67. Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M, Ling YY, et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*. 2018 Oct;36:18-28.
68. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016 Mar 15;8(3):167.
69. Kashyap D, Garg VK, Tuli HS, Yerer MB, Sak K, Sharma AK, et al. Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential. *Biomolecules*. 2019 May 6;9(5):174.
70. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:554-563.
71. Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, Anderson MG, Chen J, Jin S, et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res*. 2008 May 1;68(9):3421-8.
72. Mérino D, Khaw SL, Glaser SP, Anderson DJ, Belmont LD, Wong C, et al. Bcl-2, Bcl-x(L), and Bcl-w are not equivalent targets of ABT-737 and navitoclax (ABT-263) in lymphoid and leukemic cells. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5807-16.
73. Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, Ugasman A. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 26;11:564108.
74. Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell*. 2011 Aug;10(4):604-21.

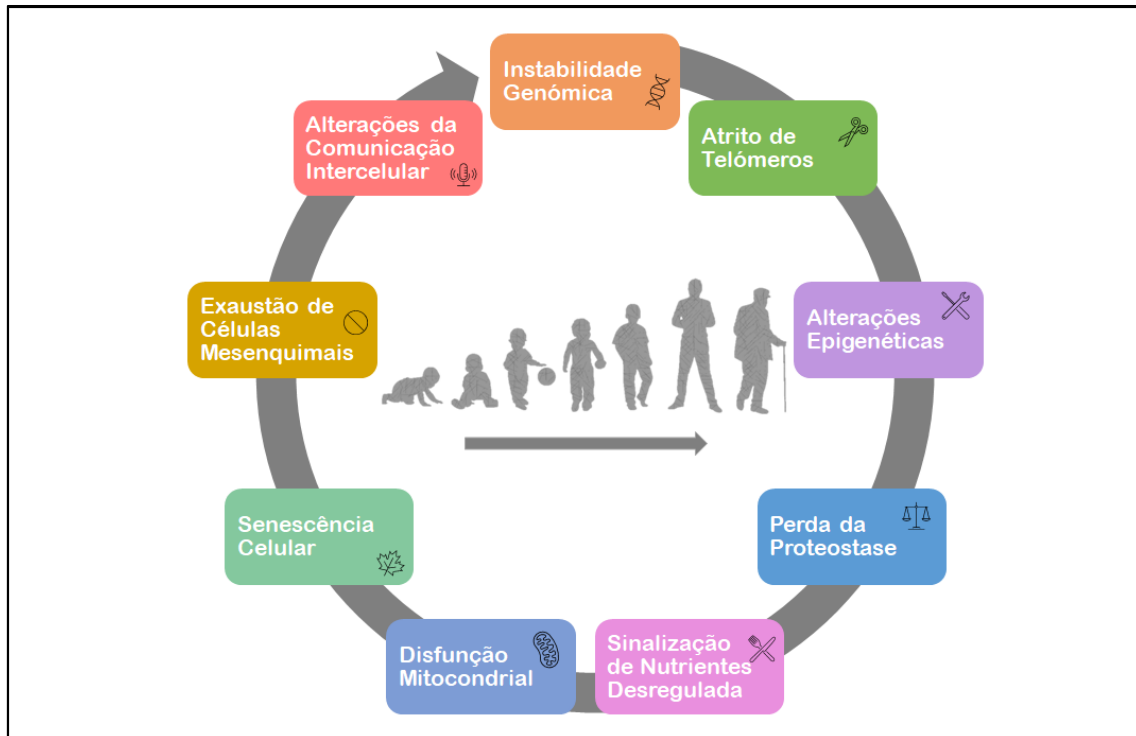
75. Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, Flom P, Suram A, Raffaele JM. A Natural Product Telomerase Activator Lengthens Telomeres in Humans: A Randomized, Double Blind, and Placebo Controlled Study. *Rejuvenation Res.* 2016 Dec;19(6):478-484.
76. Harley CB, Liu W, Flom PL, Raffaele JM. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res.* 2013 Oct;16(5):386-95.
77. Liu P, Zhao H, Luo Y. Anti-Aging Implications of *Astragalus Membranaceus* (Huangqi): A Well-Known Chinese Tonic. *Aging Dis.* 2017 Dec 1;8(6):868-886.
78. Boily G, Seifert EL, Bevilacqua L, He XH, Sabourin G, Estey C, et al. SirT1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. *PLoS One.* 2008 Mar 12;3(3):e1759.
79. Cheng CK, Luo JY, Lau CW, Chen ZY, Tian XY, Huang Y. Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2020 Mar;177(6):1258-1277.
80. Pollack RM, Barzilai N, Anghel V, Kulkarni AS, Golden A, O'Broin P, et al. Resveratrol Improves Vascular Function and Mitochondrial Number but Not Glucose Metabolism in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Nov 9;72(12):1703-1709.
81. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Zagrean AM. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020 Aug 20;10(9):1211.
82. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Jun;52 Suppl 1:S128-38.
83. Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao.* 2015 Feb 25;67(1):1-18.
84. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev.* 2015 Mar. 146-148:28-41. Epub 2015 Mar 27.
85. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods.* 2017 Oct 22;6(10):92.
86. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:105-25.
87. Sahebkar A, Serbanc MC, Ursoniuc S, Banach M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Funct. Foods.* 2015;18:898–909.

88. Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 1;13(11):3423-30.
89. Sadeghian M, Rahmani S, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. The effect of oral curcumin supplementation on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2021 Jan 1;278:627-636.
90. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*. 2010 Jun;17(7):481-93.
91. Zhang X, Xie L, Long J, Xie Q, Zheng Y, Liu K, et al. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties. *Chem Biol Interact*. 2021 Feb 20;339:109268.
92. Wiegant FA, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, Wikman G, Post JA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *Biogerontology*. 2009 Feb;10(1):27-42.
93. Chung WH. Pleiotropic Effects of Caffeine Leading to Chromosome Instability and Cytotoxicity in Eukaryotic Microorganisms. *J Microbiol Biotechnol*. 2021 Feb 28;31(2):171-180.
94. Reinke A, Chen JC, Aronova S, Powers T. Caffeine targets TOR complex I and provides evidence for a regulatory link between the FRB and kinase domains of Tor1p. *J Biol Chem*. 2006 Oct 20;281(42):31616-26.
95. Wanke V, Cameroni E, Uotila A, Piccolis M, Urban J, Loewith R, et al. Caffeine extends yeast lifespan by targeting TORC1. *Mol Microbiol*. 2008 Jul;69(1):277-85.
96. Lublin A, Isoda F, Patel H, Yen K, Nguyen L, Hajje D, et al. FDA-approved drugs that protect mammalian neurons from glucose toxicity slow aging dependent on cbp and protect against proteotoxicity. *PLoS One*. 2011;6(11):e27762.
97. Zhuo L, Cai G, Liu F, Fu B, Liu W, Hong Q, et al. Expression and mechanism of mammalian target of rapamycin in age-related renal cell senescence and organ aging. *Mech Ageing Dev*. 2009 Oct;130(10):700-8.
98. Zhong T, Men Y, Lu L, Geng T, Zhou J, Mitsuhashi A, et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis. *Oncogene*. 2017 Apr 27;36(17):2345-2354.
99. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, Barrett-Connor E, Budoff M, Crandall JP, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):52-64.

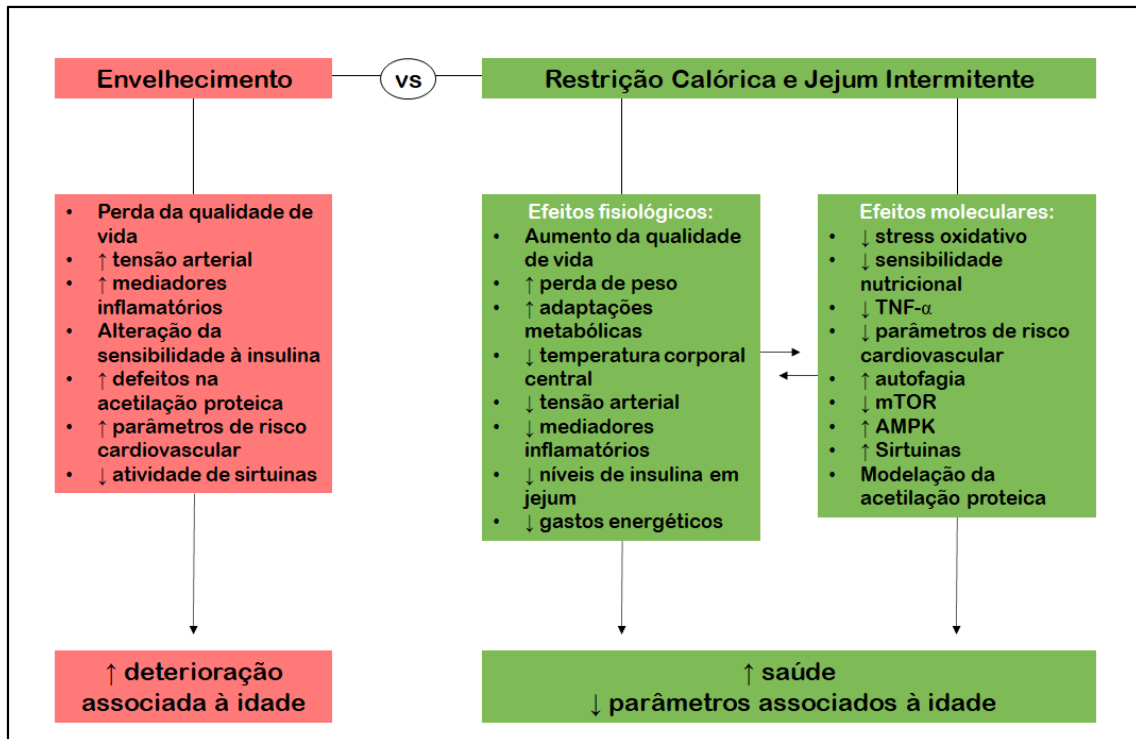
100. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*. 2016 Dec;22(12):1428-1438.
101. Zheng LT, Ock J, Kwon BM, Suk K. Suppressive effects of flavonoid fisetin on lipopolysaccharide-induced microglial activation and neurotoxicity. *Int Immunopharmacol*. 2008 Mar;8(3):484-94.
102. Ackler S, Mitten MJ, Chen J, Clarin J, Foster K, Jin S, et al. Navitoclax (ABT-263) and bendamustine ± rituximab induce enhanced killing of non-Hodgkin's lymphoma tumours in vivo. *Br J Pharmacol*. 2012 Oct;167(4):881-91.
103. Morganti P, Fabrizi G, Palombo P, Palombo M, Guarneri F, Cardillo A, et al. New chitin complexes and their anti-aging activity from inside out. *J Nutr Health Aging*. 2012 Mar;16(3):242-5.
104. Cox KHM, White DJ, Pipingas A, Poorun K, Scholey A. Further Evidence of Benefits to Mood and Working Memory from Lipidated Curcumin in Healthy Older People: A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Partial Replication Study. *Nutrients*. 2020 Jun 4;12(6):1678

## ANEXOS

**Anexo I – Marcadores celulares e moleculares do envelhecimento** [Adaptado de Rebelo-Marques *et al.* (6)]



**Anexo II – Efeitos físicos e moleculares do envelhecimento vs restrição calórica e jejum intermitente** [Adaptado de Madeo *et al.* (40)]. A restrição calórica e o jejum intermitente revertem os efeitos derivados do envelhecimento, iniciando vias particulares envolvidas na melhoria do parâmetros de saúde. **AMPK** – 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase; **mTOR** – mechanistic target of rapamycin; **TNF- $\alpha$**  – tumor necrosis factor-alpha.



**Anexo III – Tipos de jejum intermitente** [adaptado de Patterson *et al.* (41)].

Tipos de jejum intermitente	Descrição
<b>Jejum intermitente em dias completos alternados</b>	Envolve dias alternados de jejum (sem qualquer consumo energético alimentar ou bebidas) com dias de alimentação (alimentos e bebidas, consumidos <i>ad libitum</i> )
<b>Regimes de jejum modificados</b>	Permite o consumo de 20-25% das calorias necessárias, nos dias de jejum programados É a base para o popular jejum intermitente 5:2, que envolve uma restrição energética severa em 2 dias não consecutivos por semana, com uma alimentação <i>ad libitum</i> nos demais 5 dias
<b>Alimentação com tempo limitado</b>	Permite uma ingestão calórica <i>ad libitum</i> , em intervalos de tempo específicos, somados a intervalos regulares e prolongados de jejum A mais comum é a 16:8, compreendendo em 24h, 16h de jejum e 8h de consumo <i>ad libitum</i>
<b>Jejum religioso</b>	Uma variedade de jejum que tem por base crenças espirituais ou religiosas O Ramadão é um dos principais exemplos e destaca-se pela imposição de um jejum que se inicia com o nascer do sol e que termina com o pôr do sol, durante todo o período do Ramadão. A base alimentar centra-se na refeição mais importante que é feita após o pôr do sol e uma refeição mais leve feita antes do amanhecer

**Legenda:** % – por cento.

#### Anexo IV – Chave de pesquisa

Fármacos/Suplementos	Pesquisa PubMed	Data	Resultados
Rapamicina	Rapamycin[tiab] AND aging[tiab]	02/02/2021	1112
<i>Rapalogs</i>	Rapalogs[tiab] AND aging[tiab]	04/02/2021	37
Metformina	Metformin[tiab] AND aging[tiab]	10/02/2021	357
2-deoxy-D-glucose	2-deoxy-d-glucose[tiab] AND aging[tiab]	15/02/2021	56
Análogos da somatostatina	Somatostatin[tiab] AND aging[tiab]	17/02/2021	218
Pegvisomant	Pegvisomant[tiab] AND aging[tiab]	20/02/2021	1
Trametinib	Trametinib[tiab] AND aging[tiab]	22/02/2021	4
Espermidina	Spermidine[tiab] AND aging[tiab]	23/02/2021	166
Fisetina	Fisetin[tiab] AND aging[tiab]	26/02/2021	30
Quercetina	Quercetin[tiab] AND aging[tiab]	02/03/2021	229
Navitoclax	Navitoclax[tiab] AND aging[tiab]	7/03/2021	14
TA-65	TA-65[tiab] AND aging[tiab]	11/03/2021	8
Resveratrol	Resveratrol[tiab] AND aging[tiab]	14/03/2021	792
Melatonina	Melatonin[tiab] AND aging[tiab]	20/03/2021	955



Curcumina	Curcumin[tiab] AND aging[tiab]	21/03/2021	238
<i>Rhodiola rosea</i>	Rhodiola rosea[tiab] AND aging[tiab]	25/03/2021	26
Cafeína	Caffeine[tiab] AND aging[tiab]	01/04/2021	252

