



Bases moleculares da longevidade humana: possibilidade de terapias não medicamentosas na promoção da longevidade

[Artigo 2, páginas de 31 a 45]



Ivarne Luis dos Santos Tersariol

Professor associado do Departamento de Bioquímica da Escola Paulista de Medicina (EPM), integrante da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

ivarne.tersariol@unifesp.br

RESUMO

O envelhecimento é o principal fator de risco para doenças crônicas e incapacidades nas sociedades humanas, gerando grande impacto nos gastos sociais e na saúde pública. Até agora, o envelhecimento e a morte são inevitáveis. No entanto, os esforços de pesquisa sobre doenças associadas ao envelhecimento – com o objetivo não apenas de estender a expectativa de vida, mas também de aumentar a expectativa de saúde, na tentativa de retardar, interromper e até mesmo reverter o processo de envelhecimento – não param de crescer. A restrição calórica, a prática de exercícios físicos, a oxigenoterapia hiperbárica estendem a saúde e a longevidade em vários modelos experimentais e trazem à luz o papel de diferentes efetores moleculares envolvidos na longevidade. Isso abre a possibilidade de modular esses efetores moleculares para aumentar a longevidade dos seres humanos. Essas diferentes abordagens terapêuticas que eliminam as células senescentes ou previnem as causas primárias do envelhecimento, como o encurtamento dos telômeros, surgem como potenciais estratégias contra o envelhecimento. No presente artigo, revisamos essas possíveis intervenções terapêuticas destinadas a mitigar e/ou retardar o processo de envelhecimento e aumentar a saúde e a longevidade humana.

Palavras-chave: longevidade; telômeros; doenças crônicas; restrição calórica; atividade física; oxigenoterapia hiperbárica.

ABSTRACT

Aging is the main risk factor for chronic diseases and disabilities in human societies, with a major impact on social spending and public health. Until now, aging and death are inevitable. However, research efforts on diseases associated with aging, with the aim not only of extending life expectancy, but also of increasing health expectancy, to delay, interrupt and even reverse the aging process have not stopped to grow. Caloric restriction, physical exercise, hyperbaric oxygen therapy extends health and longevity in several experimental models and brought to light the role of different molecular effectors involved in longevity. This opens the possibility of modulating these molecular effectors to increase longevity in humans. These different therapeutic approaches that eliminate senescent cells or prevent the primary causes of aging, such as shortening of telomeres, appear as potential strategies against aging. In the present article, we review these possible therapeutic interventions aimed at mitigating and / or delaying the aging process and increasing human health and longevity.

Keywords: longevity; telomeres; chronic diseases; caloric restriction; physical activity; hyperbaric oxygen therapy.

INTRODUÇÃO

Há uma tendência contínua de aumento da expectativa de vida humana em todo o mundo, principalmente nos países desenvolvidos[1]. Entre 1990 e 2010, a esperança de vida no Reino Unido aumentou 4,2 anos nos homens e 1,9 anos nas mulheres, mas a esperança de vida saudável não acompanhou esse ritmo, aumentando cerca de metade desta taxa[2]. A longevidade foi uma das grandes conquistas do século XX. A expectativa de vida no Brasil em 1940 era de 40,5 anos; em 2007 é de 70,4 anos; e em 2050 será de 81,3 anos, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2007).

Estamos, portanto, vivendo mais, mas não necessariamente mais saudáveis. Além disso, os problemas de saúde na velhice normalmente não se devem a nenhuma doença, mas, em vez disso, muitos adultos mais velhos são doentes multiformes – definidos aqui com a presença de duas ou mais condições crônicas. Por exemplo, em um estudo retrospectivo de incidência da doença em Minnesota, Estados Unidos, de 2005 a 2010, 22% dos pacientes adultos em geral tinham duas ou mais doenças, e esse número subia para 77% no grupo com mais de 65 anos[3]. Compreender as causas da multimorbidade relacionada à idade e desenvolver intervenções para prevenir ou retardar sua ocorrência são agora prioridades em muitos países.

Frequentemente, não é percebido que o aumento da longevidade da população é um fenômeno relativamente recente, começando a cerca de 250 anos[4]. Este é um tempo relativamente curto no contexto de nossa herança genética, em que nossa fisiologia global e nosso sistema imunológico que a acompanha evoluíram para atender às demandas de um estilo de vida caçador-coletor ativo no passado[5]. Nosso estilo de vida moderno vai contra o projeto estabelecido por essa herança genética, com inatividade e alimentação excessiva, resultando em prejuízos em uma variedade de sistemas na velhice[6], culminando em multimorbidade e aumento da incidência de doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes tipo 2 e câncer [6, 7]. No presente artigo, procuramos revisar diversos aspectos do envelhecimento no que diz respeito às possíveis intervenções que vêm surgindo nos últimos anos, a fim de mitigar, retardar e até mesmo reverter os efeitos deletérios do envelhecimento.



Hormese é um conceito que se refere aos processos adaptativos pelos quais um estresse, em baixas doses, altera a homeostase original em uma célula ou em um organismo, levando a respostas adaptativas com efeitos benéficos[9-12].

1. ASPECTOS MOLECULARES ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO

A instabilidade genômica, o encurtamento do DNA telomérico, as alterações epigenéticas, o sensoriamento desregulado dos nutrientes, as disfunções mitocondriais, a senescência celular, a exaustão das células-tronco e a comunicação intercelular alterada têm sido propostos como as principais características moleculares e celulares do envelhecimento[8]. A interligação desses processos e os possíveis mecanismos compensatórios que tentam recuperar a homeostase original em cada célula e no organismo em envelhecimento constituem um panorama complexo e intrigante, difícil de desvendar. Após as alterações primárias associadas à idade, tanto em nível molecular quanto celular, diversos mecanismos compensatórios atuam na tentativa de recuperar a homeostase do organismo.

Hormese é um conceito que se refere aos processos adaptativos pelos quais um estresse, em baixas doses, altera a homeostase original em uma célula ou em um organismo, levando a respostas adaptativas com efeitos benéficos[9-12]. Os efeitos dos pequenos aumentos na quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais promovem a proliferação e a sobrevivência celular, se enquadram no conceito da hormese[13]. É importante ressaltar que a produção de ROS induzida pela atividade física tem sido uma proposta para um envelhecimento bem-sucedido[14]. A indução de antioxidantes, a síntese e o reparo do DNA[14], a biogênese mitocondrial e a diminuição da inflamação muscular estariam envolvidos em uma diminuição da incidência de doenças relacionadas ao estresse oxidativo e na melhoria do processo de envelhecimento[15]. Porém, se os estímulos estressantes, como a elevada quantidade de ROS, atingem uma magnitude maior e/ou se tornam crônicos, seus efeitos deletérios superam os benefícios iniciais, levando a um agravamento que pode se tornar irreversível[16] – isso pode ser o caso de várias alterações associadas à idade.

Um número substancial de associações entre o comprimento dos telômeros e as modificações no estilo de vida tem sido relatado pela literatura. Isso levou a vários estudos de intervenção que incluíram dieta, atividade física, controle do estresse e suporte social. Um ensaio de dois anos realizado em adultos idosos cognitivamente saudáveis, usando uma dieta rica em nozes, mostrou uma tendência, não significativa, para preservar o comprimento dos telômeros quando comparada a uma dieta-controle[17]. Em outro estudo que avaliou o efeito de um treinamento de resistência do tipo explosivo de baixa frequência de 12 semanas em idosos, o comprimento dos telômeros foi melhor preservado no grupo de intervenção sem um aumento significativo[18]. Um estudo recente descobriu que o treinamento de resistência aeróbica ou treinamento físico intervalado de alta intensidade por seis meses aumentou o comprimento dos telômeros em até 5%[19]. Técnicas adicionais de perda de peso, ioga e gerenciamento de estresse não mostraram mudanças significativas no comprimento dos telômeros. No entanto, a maioria desses estudos mostrou correlações significativas entre a atividade antioxidante e a atividade da telomerase[20-23].

Embora muitos fatores genéticos e ambientais estejam associados ao encurtamento dos telômeros, o mecanismo mais comum sugerido é o estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode ocorrer a partir de desequilíbrios entre a produção e o consumo fisiológico de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os telômeros são altamente sensíveis ao dano oxidativo no DNA, que pode induzir o encurtamento e a disfunção dos telômeros[24]. A associação entre oxigênio e/ou estresse oxidativo e comprimento dos telômeros tem sido muito estudada nas últimas décadas. Estudos com cultura de células humanas mostram consistentemente que o estresse oxidativo acelera o encurtamento dos telômeros, enquanto os antioxidantes e eliminadores de radicais livres diminuem as taxas de encurtamento e aumentam a vida útil proliferativa das células[25]. Vários estudos clínicos sobre diversas condições patológicas, tais como diabetes, doenças inflamatórias e doença de Parkinson mostraram correlações entre os níveis dos marcadores de estresse oxidativo e os níveis de antioxidantes com o comprimento dos telômeros[26].

2. ENVELHECIMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Um mecanismo molecular importante que limita o potencial proliferativo das células do sistema imunológico é o encurtamento dos

Artigo 2

Bases moleculares da longevidade humana:
possibilidade de terapias não medicamentosas
na promoção da longevidade

telômeros, estruturas de cromatina que envolvem e protegem o final dos cromossomos[27]. Devido ao mecanismo de replicação do DNA, os telômeros encurtam a cada divisão celular. Esse chamado problema de replicação final resulta na perda de 50 a 100 pares de base da sequência do DNA do telômero com cada divisão celular, levando a telômeros criticamente curtos. Tanto os próprios telômeros encurtados quanto a abundância reduzida de certas proteínas de ligação aos telômeros são percebidos pela célula como danos ao DNA, que sinalizam com a parada do ciclo celular associada à senescência replicativa[28]. O resultado desse encurtamento do telômero é instabilidade cromossomal e a decorrente morte celular. Após o nascimento, exceto por certas células-tronco pluripotentes e células germinativas, as células humanas não expressam a enzima telomerase. Uma exceção importante, entretanto, está no sistema imunológico.

As células do sistema imunológico são capazes de regular positivamente a atividade da telomerase durante certos estágios de desenvolvimento[29]. A competência imunológica é dependente da expansão clonal dos linfócitos T e B antígeno-específicos e a perda de telômero pode contribuir para uma diminuição da função imune. O encurtamento do telômero tem sido descrito em indivíduos com doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, a esclerodermia, o lupus eritematoso sistêmico, a dermatite atópica, entre outras. Estudos em pacientes com artrite reumatoide demonstraram que o encurtamento do telômero é encontrado nos linfócitos T[30].

A morte celular progressiva de linfócitos T ocorre durante o envelhecimento, tanto das células T CD4+ quanto das células T CD8+, causada pelo decréscimo de células precursoras na medula óssea via redução do seu potencial proliferativo e/ou pelo aumento da morte celular dessas células[31]. Contudo, os indivíduos idosos que mantêm atividade física continuada apresentam níveis de linfócitos T CD4+ e T CD8+ semelhantes aos de indivíduos mais jovens. Esses indivíduos também não apresentam deficiências comuns de recrutamento de linfócitos para os sítios infecciosos que são vistos em idosos sedentários[27].

3. ATIVIDADE FÍSICA NO RETARDO DO ENVELHECIMENTO

A atividade física moderada a vigorosa e a aptidão cardiorrespiratória são os principais preditores para redução da mortalidade total[32, 33] e o inverso é verdadeiro para o comportamento sedentário, como sentar ou deitar[34, 35]. De fato, estudos revelam que a atividade fisi-

ca e o tempo gasto em sedentarismo são variáveis independentes que afetam a saúde e que o ideal é manter níveis adequados de atividade física e minimizar o tempo sedentário[35]. Infelizmente, a atividade física tende a diminuir drasticamente com a idade. Por exemplo, menos de 10% dos adultos do Reino Unido com mais de 65 anos atendem às recomendações governamentais de atividade física, que preconiza 150 minutos de exercícios aeróbicos por semana. Além disso, como o sistema imunológico é facilmente influenciado pela atividade física[36], o aumento da inatividade ao longo da vida também pode contribuir para a redução da imunidade na velhice.

Um sistema imunológico funcionando de maneira ideal é fundamental para a saúde, a imunidade celular e humoral é necessária para proteção contra infecções, respostas a vacinas, detecção e remoção de cânceres e prevenção de doenças autoimunes. O sistema imunológico não opera isoladamente, ele é muito influenciado por fatores ambientais, incluindo a atividade física[36]. Conseqüentemente, uma associação entre atividade física, imunidade e doença foi demonstrada em uma série de estudos em nível populacional. A participação em sessões regulares de atividade física moderadamente intensa de pelo menos 150 minutos por semana confere proteção contra uma enorme gama de distúrbios imunológicos e inflamatórios, bem como contra multimorbidade e mortalidade[37-39]. Estudos prospectivos têm consistentemente mostrado que a atividade física regular reduz o risco de infecção[40, 41] e a carga de infecções virais latentes[42]. Também há ampla evidência de que estilos de vida fisicamente ativos reduzem o risco de câncer, particularmente aqueles que afetam desproporcionalmente os idosos, como câncer de mama, cólon e próstata[43]. Os benefícios da atividade física também são aparentes em idosos no contexto de proteção contra fragilidade e comprometimento cognitivo[44, 45]. Dessa forma, tem sido sugerido que muitos dos benefícios da atividade física para a saúde são alcançados por meio de efeitos positivos no sistema imunológico.



Estudos prospectivos têm consistentemente mostrado que a atividade física regular reduz o risco de infecção[40, 41] e a carga de infecções virais latentes[42].

Artigo 2

Bases moleculares da longevidade humana:
possibilidade de terapias não medicamentosas
na promoção da longevidade

A gripe comum e a pneumonia continuam sendo as principais causas de morte entre os idosos[46], além da atual pandemia do vírus SARS-CoV-2[47]. Infelizmente, a vacinação profilática é menos eficaz na população idosa, especialmente naqueles idosos que são fragilizados pelas comorbidades[46, 47]. As intervenções de exercícios demonstraram melhorar as respostas imunológicas a antígenos novos e de recordação em idosos[48], com dois ensaios clínicos em humanos idosos mostrando que o aumento da atividade física pode melhorar as respostas imunológicas e estender a proteção fornecida pela vacina contra influenza[49, 50]. As intervenções com exercícios também mostraram melhorar os sintomas da doença em uma variedade de doenças inflamatórias e autoimunes, com os benefícios observados incluindo melhorias na função vascular[51] e diminuição da gravidade da doença e da dor em pacientes com artrite reumatoide[52].

Consequentemente, há um interesse crescente em saber se a atividade física pode preservar a imunidade na velhice e, assim, proteger contra a multimorbidade. A evidência mais forte até agora que apoia a atividade física como um poderoso adjuvante imunológico vem de estudos de vacinação em adultos mais velhos. Períodos de envolvimento prolongado de atividade física, manutenção de altos níveis de atividade física habitual na velhice e sessões únicas de exercício antes da vacinação – todas essas ações mostraram melhorar as respostas imunológicas às vacinas [53-58].

4. RESTRIÇÕES CALÓRICAS E LONGEVIDADE

A restrição calórica, sem desnutrição, expõe os organismos a um estresse nutricional moderado, que não apenas estimula as proteínas de estresse, mas também os mecanismos de defesa do organismo, tornando a célula ou o organismo mais resistente a estímulos tóxicos ativando a hormese. A restrição calórica sem desnutrição é a intervenção não farmacológica mais estudada que demonstrou melhorar a saúde e aumentar a longevidade em vários modelos experimentais. Desde que McCay et al. publicaram, em 1935[14], os efeitos do restrição calórica na longevidade de camundongos, vários autores mostraram que a restrição calórica melhora as condições de saúde e prolonga a vida em diferentes espécies de vida curta, tais como: levedura, vermes, moscas e ratos, mas o resultado em espécies de vida mais longa, como os humanos, não é tão claro[60].

Existem poucos estudos analisando os efeitos da restrição calórica em primatas. Em um primeiro estudo, publicado em 2003[61], o aumento da idade média associada à prevenção da hiperinsulinemia e à mitigação de doenças relacionadas à idade foi descrito em macacos que fizeram uma dieta de restrição calórica[61]. Também foram observados efeitos benéficos da dieta de restrição calórica na resposta adaptativa metabólica dos macacos rhesus, reduzindo o risco de morbidade relacionada ao envelhecimento[62].

Importantes ensaios clínicos envolvendo protocolos de restrições calóricas em seres humanos foram realizados nos estudos Calerie 1 e 2, e no estudo Cron[63, 64]. Os dados do estudo Calerie I mostraram que a redução calórica induziu à perda de peso acompanhada de uma melhora na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, bem como ocorreu a diminuição dos níveis de colesterol LDL e da proteína C reativa, sugerindo um melhor estado metabólico em humanos submetidos a restrição calórica[65, 66]. Os dados do estudo Calerie 2 demonstraram que a restrição calórica diminui o conteúdo de lipídios intramusculares, a pressão arterial, o colesterol total, o colesterol LDL, a concentração de proteína C reativa no plasma e de TNF- α , bem como diminui o risco de doença cardiovascular em 10 anos[67, 68]. Além disso, também foram relatadas melhoras nos parâmetros gerais de saúde, incluindo humor, desejo sexual e duração do sono após 24 meses de restrição calórica[69]. No entanto, deve ser apontado que a restrição calórica de longo prazo observada nos ensaios Calerie 1 e 2 também promoveu uma diminuição da densidade mineral óssea. Essa perda óssea pode ser relevante em pessoas propensas a sofrer fraturas osteoporóticas e constitui uma possível limitação da restrição calórica, particularmente em idosos com osteoporose aumentada[70].

Como o esperado, os dados do Calerie 2 mostraram que a restrição calórica sustentada também reduz o estresse oxidativo relacionado ao envelhecimento[71]. Embora nenhum dado sobre a longevidade ainda esteja disponível nesses estudos, a análise dos dados do Calerie 2 indica que a restrição calórica retarda o envelhecimento biológico, sugerindo que esta intervenção não farmacológica pode aumentar a longevidade em humanos[72].

5. OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

Num estudo observacional prospectivo foi verificado que mergulhadores expostos ao oxigênio hiperbárico apresentaram alongamento

Artigo 2Bases moleculares da longevidade humana:
possibilidade de terapias não medicamentosas
na promoção da longevidade

do telômero significativo em seus leucócitos[73]. O protocolo de oxigenoterapia hiperbárica utiliza os efeitos induzidos por repetidas exposições hiperóxicas intermitentes. Essas exposições hiperóxicas intermitentes induzem uma resposta adaptativa que inclui o aumento da regulação dos genes antioxidantes[74]. Assim, de forma semelhante ao exercício físico e à restrição calórica, um protocolo de oxigenoterapia hiperbárica repetido diariamente pode induzir o fenômeno de hormese. Desta forma, exposições intermitentes e repetidas de oxigênio hiperbárico desencadeiam a expressão de genes que regulam o estresse oxidativo[75].

A oxigenoterapia hiperbárica induz a liberação de fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF), bem como aumenta a estabilidade e a atividade do HIF[76]. Por sua vez, o HIF induz uma cascata celular incluindo fator de crescimento endotelial vascular e indução de angiogênese, biogênese mitocondrial, mobilização de células-tronco e aumento da atividade de SIRT1[75].

A oxigenoterapia hiperbárica é uma modalidade de tratamento bem estabelecida para feridas que não cicatrizam e lesões por radiação, bem como diferentes eventos hipóxicos ou isquêmicos (como toxicidade por monóxido de carbono, infecções etc.). Nos últimos anos, uma crescente evidência de ensaios pré-clínicos e clínicos demonstraram a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica para indicações neurológicas, incluindo perda auditiva neurosensorial súbita idiopática[77], pós-acidente vascular cerebral e lesão cerebral pós-traumática[78], síndrome de sensibilização central, como a síndrome de fibromialgia[79], e declínio cognitivo relacionado à idade em modelos animais da doença de Alzheimer[80]. Ainda, o comprimento dos telômeros dos linfócitos T e B aumentaram significativamente após a oxigenoterapia hiperbárica em seres humanos[81].

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tomado em conjunto, os resultados de vários trabalhos de pesquisa mostram que é possível retardar o processo de envelhecimento e a senescência celular pela indução de processos que visam manter a hormese do equilíbrio redox celular. Isso pode ser observado pela indução de hormese na oxigenoterapia hiperbárica, no exercício físico e no processo controlado de restrição calórica. A possibilidade de retardar o aparecimento de doenças crônicas associadas ao envelhecimento ou mesmo retardar a morte parece ser fisiologicamente possível.

Outra questão, à parte, mas relacionada com o presente trabalho, seriam os limites biológicos dessas intervenções e suas consequências econômicas e sociais. Uma diminuição da idade biológica com menor deficiência e fragilidade combinada ou não com aumento da expectativa de vida provavelmente afeta questões econômicas e sociais como idade de aposentadoria, emprego, impostos e custo dos sistemas de saúde. Uma revisão completamente ética de todas essas intervenções e suas consequências são necessárias num futuro próximo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirkwood TBL. Why and how are we living longer? *Exp. Physiol.* 2017; 102:1.067-1.074
2. Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2.144-2.162.
3. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo WV et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89:1.336-1.349.
4. Colchero F, Rau R, Jones OR et al. The emergence of longevous populations. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2016; 113: E7.681-E7.690.
5. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J. Physiol.* 2002; 543:399-411.
6. Harridge SD, Lazarus NR. Physical activity, aging, and physiological function. *Physiology* 2017; 32:152-161.
7. Gopinath B, Kifley A, Flood VM, Mitchell P. Physical activity as a determinant of successful aging over ten years. *Sci. Rep.* 2018; 8:10.522.
8. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1.194-217.
9. Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *Npj Aging Mech. Dis.* 2017; 3:13.
10. Calabrese EJ. Hormetic mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43:580-606.
11. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis. *Crit. Rev. Toxicol.* 2001; 31:353-424.
12. Calabrese EJ. Overcompensation stimulation: a mechanism for hormetic effects. *Crit. Rev. Toxicol.* 2001; 31:425-470.
13. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol. Cell* 2012; 48:158-167.
14. Radak Z, Chung HY, Goto, S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 2005; 6:71-75.
15. Ji LL, Dickman JR, Kang C, Koenig R. Exercise-induced hormesis may help healthy aging. *Dose response.* 2010; 8(1):73-9.
16. Lee J, Jo DG, Park D, Chung HY, Mattson MP. Adaptive cellular stress

Artigo 2Bases moleculares da longevidade humana:
possibilidade de terapias não medicamentosas
na promoção da longevidade

- pathways as therapeutic targets of dietary phytochemicals: focus on the nervous system. *Pharmacol Rev.* 2014;66(3):815-68.
17. Freitas-Simoes TM, Cofan M, Blasco MA et al. Walnut consumption for two years and leukocyte telomere attrition in Mediterranean elders: results of a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2018;10(12):1.907.
18. Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C et al. Resistance training and redox homeostasis: correlation with age-associated genomic changes. *Redox Biol.* 2016; 10:34-44.
19. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *Eur Heart J.* 2019; 40(1):34-46.
20. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M et al. Randomized controlled trial of weight loss versus usual care on telomere length in women with breast cancer: the lifestyle, exercise, and nutrition (LEAN) study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172(1):105-112.
21. Mason C. Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: E549-54.
22. Krishna BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM. Association of leukocyte telomere length with oxidative stress in yoga practitioners. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(3):CC01-CC3.
23. Tehfe M, Dowden S, Kennecke H, et al. Erratum to: nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Canadian subgroup analysis of the phase 3 MPACT Trial. *Adv Ther.* 2017; 34(1):277-279.
24. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* 2019; 177:37-45.
25. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2002; 27:339-44.
26. Sampson, M.J. et al. (2006) Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 29, 283-89.
27. Bruunsgaard H, Jensen MS, Schjerling P et al. Exercise induces recruitment of lymphocytes with an activated phenotype and short telomeres in young and elderly humans. *Life Sci.* 1999; 65(24):2.623-33.
28. Gilson E, Géli V. How telomeres are replicated. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8:825-38.
29. Weng NP, Palmer LD, Levine Blet al. Tales of tails: regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte development, differentiation, activation, and aging. *Immunol Rev.* 1997; 160:43-54.
30. Goronzy JJ, Fujii H, Weyand CM. Telomeres, immune aging and autoimmunity. *Exp Gerontol.* 2006; 41:246-51.
31. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Apoptosis remodeling in immunosenescence: implications for strategies to delay ageing. *Curr Med Chem.* 2007; 14(13):1.389-97.
32. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and disease-specific mortality: advances since 2009. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60(1):11-20.

33. Barry VW, Baruth M, Beets MW, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(4):382-90.
34. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less sitting, more physical activity, or higher fitness? *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90:1.533-1.540.
35. Cabanas-Sánchez V, Guallar-Castillón P, Higuera-Fresnillo S et al. Physical activity, sitting time, and mortality from inflammatory diseases in older adults. *Front Physiol.* 2018; 9:898.
36. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(9):607-15.
37. Dhalwani NN, O'Donovan G, Zaccardi F et al. Long terms trends of multimorbidity and association with physical activity in older English population. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016; 13:8.
38. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017; 14(1):6.
39. Andersen ZJ, de Nazelle A, Mendez MA et al. A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: the danish diet, cancer, and health cohort. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(6):557-63.
40. Pape K, Ryttergaard L, Rotevatn TA et al. Leisure-time physical activity and the risk of suspected bacterial infections. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48(9):1.737-44.
41. Baik I, Curhan GC, Rimm EB et al. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med.* 2000; 160(20):3.082-8.
42. Simpson RJ, Hussaim M, Baker F et al. Cardiorespiratory fitness is associated with better control of latent herpesvirus infections in a large ethnically diverse community sample: evidence from the Texas city stress and health study. *Brain Behav. Immun.* 2017; 66:e35.
43. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS et al. European Code against Cancer 4th Edition: physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 Suppl1:S46-55.
44. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sánchez V, Lopez-Garcia E et al. Physical Activity and association between frailty and all-cause and cardiovascular mortality in older adults: population-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66(11):2.097-2.103.
45. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK et al. Aerobic exercise for alzheimer's disease: a randomized controlled pilot trial. *PLoS One.* 2017; 12(2):e0170547.
46. Andrew MK, Shinde V, Ye L, et al. The importance of frailty in the assessment of influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization in elderly people. *J Infect Dis.* 2017; 216(4):405-414.
47. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:91-95.
48. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun.* 2014; 39:33-41.

Artigo 2Bases moleculares da longevidade humana:
possibilidade de terapias não medicamentosas
na promoção da longevidade

49. Woods JA, Keylock KT, Lowder T et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(12):2.183-91.
50. Kohut ML, Arntson BA, Lee W et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine.* 2004;22(17-18): 2298-306. Erratum in: *Vaccine.* 2004; 23(2):278.
51. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):748-51.
52. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(2):217-27.
53. De Araújo AL, Silva LC, Fernandes JR et al. Elderly men with moderate and intense training lifestyle present sustained higher antibody responses to influenza vaccine. *Age (Dordr).* 2015;37(6):105.
54. Duggal NA, Pollock RD, Lazarus NR et al. Major features of immunosenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. *Aging Cell.* 2018;17(2):e12.750.
55. Kunz HE, Spielmann G, Agha NH et al. A single exercise bout augments adenovirus-specific T-cell mobilization and function. *Physiol Behav.* 2018; 194:56-65.
56. Spielmann G, Bollard CM, Kunz H et al. A single exercise bout enhances the manufacture of viral-specific T-cells from healthy donors: implications for allogeneic adoptive transfer immunotherapy. *Sci Rep.* 2016; 6:25.852.
57. LaVoy EC, Bollard CM, Hanley PJ et al. A single bout of dynamic exercise enhances the expansion of MAGE-A4 and PRAME-specific cytotoxic T-cells from healthy adults. *Exerc Immunol Rev.* 2015; 21:144-53.
58. Duggal NA, Niemiro G, Harridge SDR et al. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(9):563-572.
59. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size. *J. Nutrition* 1935; 10:63-79.
60. Ros M, Carrascosa JM. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochim. Biophys Acta. Mol. Basis Dis.* 2019; 1.866:165,612.
61. Bodkin NL, Alexander TM, Ortmeier HK et al. Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2003;58(3):212-9.
62. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2017; 8:14.063.
63. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 14:275-87.
64. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev.* 2017; 39:36-45.
65. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(5):1.033-4.

66. Larson-Meyer DE, Redman L, Heilbronn LK et al. Caloric restriction with or without exercise. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 2010; 42:152-159.
67. Most J, Gilmore LA, Smith SR et al. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018; 314(4): E396-E405.
68. Ravussin E, Redman LM, Rochon J et al. a 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2015; 70(9):1.097-104.
69. Martin CK, Bhapkar M, Pittas AG et al. comprehensive assessment of long-term effects of reducing intake of energy (CALERIE) phase 2 study group. Effect of calorie restriction on mood, quality of life, sleep, and sexual function in healthy nonobese adults: The CALERIE 2 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(6):743-52.
70. Villareal DT. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166:2.502-10.
71. Redman LM, Smith SR, Burton JH et al. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.* 2018; 27:805-815e4.
72. Klemra P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech. Ageing Dev.* 2006; 127:240-8.
73. Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S et al. Telomere elongation followed by telomere length reduction, in leukocytes from divers exposed to intense oxidative stress: implications for tissue and organismal aging. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132:123-30.
74. Godman CA, Joshi R, Giardina C et al. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1197:178-83.
75. Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules.* 2020; 10:958.
76. Pignolo RJ, Passos JF, Khosla S et al. Reducing senescent cell burden in aging and disease. *Trends Mol Med.* 2020; 26:630-38.
77. LE W. Hyperbaric oxygen therapy indications. *UHMS.* 2008; 12th edition:215-218.
78. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients: a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38:93-107.
79. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M, et al. Hyperbaric oxygen therapy can induce neuroplasticity and significant clinical improvement in patients suffering from fibromyalgia with a history of childhood sexual abuse-randomized controlled trial. *Front Psychol.* 2018; 9:2.495.
80. Shapira R, Efrati S, Ashery U. Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2018; 13:817-18.
81. Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, et al. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging (Albany NY);*12(22):22.445-22.456.