

RELAÇÃO DA RESTRIÇÃO CALÓRICA COM A LONGEVIDADE E DOENÇAS CRÔNICAS.

Gabriel Oliveira Campos ¹
Felipe Oliveira Barbosa ²
Dalila Maria Trovão de Souza ³
Janine Florêncio de Souza ⁴

INTRODUÇÃO

O processo do envelhecimento é caracterizado pela ocorrência do declínio de funções fisiológicas e psicológicas. Esse decurso é decorrente de alterações multifatoriais que podem ser compreendidas por meio das alterações epigenéticas, bem como da instabilidade genômica, perda de proteases, desregulação da sensibilidade a nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular e alterações da comunicação intracelular (LOPEZ-LLUCH; NAVAS, 2016).

Somado a isso, vê-se que o envelhecimento é um importante fator de risco para a maioria das doenças crônicas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), câncer, doenças cardiovasculares e afecções neurodegenerativas (BREWER; GIBBS; SMITH, 2016). Doenças essas que possuem uma alta taxa de mortalidade, chegando a representar 72,4% dos óbitos no Brasil em 2009. Além de representar 75% dos gastos com atenção à saúde no SUS (MELLO et al., 2017).

Desse modo, pesquisas científicas foram iniciadas na perspectiva de relacionar e com isso explorar as alterações biológicas que afetam a longevidade. Assim, nos estudos mais recentes encontra-se majoritariamente tal relação com a restrição calórica (RC), a qual pode ser definida como uma intervenção nutricional que tem como objetivo a diminuição do consumo de calorias, porém permanecendo a ingestão nutricional adequada (LOPES, 2015).

Ressalta-se ainda que em um estudo realizado em 1935 foi evidenciado que uma diminuição de 40% no consumo calórico aumentou drasticamente a longevidade de ratazanas (MCVAY et al, 1935). Posteriormente, novas pesquisas foram realizadas nessa linha, o que proporcionou descobertas acerca da relação entre a diminuição do aporte calórico ingerido e o

¹ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, camposbiel@hotmail.com;

² Graduando pelo Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, felipeoliveira321@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, dalilatrovao30@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, janineflorencio06@hotmail.com;

aumento da longevidade, com destaque a inibição da via insulina/IGF-1, estimulação das sirtuínas, além de um possível efeito de hormesis (LOPES, 2015).

Diante disso, este trabalho visa fazer uma revisão da literatura acerca da relação entre a restrição calórica e seu impacto molecular no corpo humano e na fisiopatologia de algumas doenças crônicas e sua consequente importância para aumento da longevidade.

METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos propostos neste estudo, foi utilizado como metodologia a revisão bibliográfica de artigos científicos, que permite a obtenção de conhecimentos sobre o assunto de forma ordenada e concisa.

A busca de conteúdo e artigos científicos por meio de busca eletrônica, de modo a ser realizada nas bases de dados PUBMED, “BVS” e Scielo. Foram utilizados os descritores “calorie restriction” AND “aging” AND “longevity” AND “chronic diseases”. Esses descritores foram utilizados em combinação no campo de busca de cada base de dados, e utilizando as ferramentas de refinamento quando disponíveis. Sendo assim, foi feita uma seleção baseada nos seguintes critérios: ter sido publicado na língua portuguesa, inglesa ou espanhola e ter sido publicado nos últimos 5 anos.

As bases de dados foram acessadas no mês de fevereiro do ano de 2019, sendo obtidos 20 artigos, que após a leitura de seu resumo e conclusão foram excluídos os artigos que não estivessem em concordância com o objetivo desta pesquisa, restando então 13 artigos para realização desta revisão. Para análise, relacionaram-se os estudos inclusos, por meio da revisão bibliográfica, com o conteúdo encontrado disposto na literatura referente à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relação entre a RC e a longevidade tem na sua construção histórica descobertas que surgiram concomitantemente ao conhecimento acerca das teorias que tinham por finalidade explicar o envelhecimento. Essas teorias, no entanto, não findam por explicar em consenso o processo do envelhecer, ainda assim, alguns mecanismos foram aceitos como responsáveis pelo envelhecimento, podendo-se destacar alguns, tais como: os danos oxidativos por radicais livres; disfunção mitocondrial; atividade inflamatória; bem como a atividade da proteína TOR e das sirtuínas (LOPEZ-LLUCH; NAVAS, 2016).

Em relação à teoria da disfunção mitocondrial, esta se encontra intimamente relacionada à teoria dos danos oxidativos, pois ocorre na fisiologia humana uma produção de

radicais livres devido à alteração na função mitocondrial, de modo a gerar um aumento na síntese de radicais oxigenados e diminuição das moléculas antioxidantes, ocasionando em danos oxidativos e ao DNA mitocondrial. A RC, portanto, atuará nesse quadro promovendo efeitos pró- longevidade, ao modular a atividade antioxidante e mitocondrial, sendo um dos efeitos observados o fato da RC diminuir o potencial da membrana mitocondrial e consequentemente a produção de radicais oxigenados (LOPEZ-LLUCH; NAVAS, 2016).

A atividade inflamatória, por sua vez, encontra-se exacerbada nas pessoas idosas, sendo um dos mecanismos para sua exacerbação, a elevação da senescência celular que ativa a via nF-kB, a qual, então, estimula a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Novas evidências, no entanto, demonstraram que a RC apresenta atividade anti-inflamatória em diversos tecidos, destacando- se como mecanismo a inibição de sinalizadores da cascata de ativação da via nF-kB (MEYDANI et al., 2016).

Já a teoria da proteína TOR vem a se explicar devido a esta estimular o crescimento celular quando há nutrientes disponíveis, agindo de modo a inibir a autofagia e estimulando a síntese protéica. Sua importância para longevidade induzida pela RC resulta da sua inibição, a qual diminui a proteína SK6 e aumenta a atividade autofágica da FoxO (CAVANAGH; INSERRA; FERDER, 2015).

Por fim, destaca-se a atividade das sirtuínas, classe de proteínas que catalisam a ação de deacetilação do NAD⁺. O anabolismo desta molécula em que a sirtuína atua foi evidenciado como crucial para manutenção da longevidade e para neuroproteção contra o estresse oxidativo (GODOY et al., 2014). Sendo a atuação da RC nessas proteínas um fator a promover um aumento de sua síntese ou reduzindo sua ubiquitinação gerando conseqüente elevação de sua atividade (WATROBA; SZUKIEWICZ, 2015).

Portanto, a partir do conhecimento global dos efeitos da RC no organismo, torna-se possível, então, entender a sua relação com algumas doenças crônicas. Desse modo, é sabido que a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem no seu mecanismo fisiopatológico a desregulação da glicose, logo, seu controle é alvo importante no processo de envelhecimento e na prevenção de doenças crônicas (BREWER; GIBBS; SMITH, 2016). A RC exercerá efeito nessa doença induzindo mudanças na expressão de genes relacionados ao metabolismo da glicose, levando a uma diminuição da IGF-1, glicose e insulina. A ativação do IGF-1 se relaciona com ativação da proteína TOR e da proteína S6K, além de inibir a atividade de transcrição da FoxO. Outro efeito da RC na fisiopatologia da DM2 ocorre no aumento das sirtuínas, estimulando estimula a biogênese mitocondrial que diminui, consequentemente, a

resistência à insulina no tecido muscular (LOPEZ-LLUCH; NAVAS, 2016) (RÍOS; PEÑA; PRIETO, 2015).

Ressalta-se ainda que no processo de envelhecimento há uma condição pró-inflamatória com aumento de citocinas, além de uma ativação exacerbada da via nF-kB. O aumento das citocinas inflamatórias eleva o risco de DM2, acarretando em hiperglicemia, a qual, por sua vez, gera uma hiperativação da via nF-kB que intensifica a inflamação vascular, levando a uma retroalimentação positiva que gera disfunção vascular (ASSAR; ANGULO; RODRÍGUEZ-MAÑAS, 2015).

De outro modo, vê-se também a participação da RC em doenças cardiovasculares (DCV). Alguns estudos mostraram a diminuição significativa da pressão sistólica e diastólica após 10 semanas de dieta com RC. Em outro estudo, em que a dieta de RC foi seguida durante 6 meses ocorreu redução de 29% no risco de DCV nos próximos 10 anos (WEI et al., 2017) (MOST et al., 2017). A diminuição do risco de DCV se relaciona com RC pelo fato que esta diminui o estresse oxidativo, aumenta os níveis de adiponectina, além de suprimir vias relacionadas a inflamação, estes fatores estão associados com aumento da mortalidade das DCV (GOLBIDI et al., 2017).

Em idosos, a maior incidência de DCV pode ser explicada pelo aumento de fatores inflamatórios na velhice ocasionando disfunção endotelial a qual tem papel importante nas DCV, visto que esta causa redução da vasodilatação e de fatores antitrombóticos, em especial do óxido nítrico, como resultado temos um meio que favorece a aterosclerose e a trombose (PANENI et al., 2017).

Além disso, observa-se que o envelhecimento da população somado a outros fatores aumentou a incidência de doenças malignas na população e, como conseqüência, diversas abordagens terapêuticas são estudadas como seu tratamento, sendo a RC uma dessas. Em estudos realizados, notou-se que ratos demonstraram um efeito anti-crescimento da RC sobre os tumores (BRANDHORST et al., 2017). Uma das teorias para esse efeito sobre as células cancerígenas é que a diminuição de glicose e outros aminoácidos na circulação sanguínea geraria um ambiente pouco favorável para as células tumorais crescerem (BRANDHORST; LONGO, 2016).

Assim, a senescência imune provocada pelo envelhecimento está ganhando destaque para explicar o aumento da incidência de câncer em idosos. Conseqüência dessa senescência é vista na menor expressão da molécula CD28 na superfície de células T, diminuindo assim sua

ação antitumoral, a hiperexpressão de CTLA-4 demonstra também ter papel na gênese dessa doença (ZHANG et al., 2017).

No sistema nervoso também pode ser notado influencia advinda da RC. Entre os resultados encontrados, destaca-se o aumento do nível de antioxidantes no cérebro, a diminuição dos níveis da proteína GFAP e a elevação da molécula de adesão da célula neural (INGRAM; CABO, 2017). A neuroproteção da RC se associa com a Doença de Alzheimer, esta relação deriva da redução da deposição de proteína beta amiloide achada em animais (GODOY et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, nota-se que o envelhecimento e longevidade são temas cada vez mais atuais, e constante alvo de estudos, atrelado a isto se tem o aumento da mortalidade da população por doenças crônicas. Assim, visto que o envelhecimento é um dos principais fatores de risco para estas doenças, busca-se, então, o entendimento molecular causador da velhice, como os mecanismos celulares típicos do envelhecimento, os quais foram descobertos.

Essas descobertas aumentaram o interesse em terapêuticas que atuassem nos mecanismos pró-envelhecimento elevando a longevidade da população, dentre elas está a restrição calórica. Esta reduz a atividade inflamatória sem diminuir a imunidade a doenças, ativa proteínas que diminuem a síntese de radicais livres e minimiza as perdas funcionais das mitocôndrias.

Acerca dessa intervenção, conclui-se, portanto, que a RC ativa diversas vias que geram efeito pró-longevidade, sendo esses efeitos associados à fisiopatologia de diversas doenças crônicas. No entanto, a maioria as pesquisas sobre o tema são realizadas em animais, sendo os resultados em humanos ainda limitados, o que torna essa terapêutica uma realidade distante para médicos e população de modo geral.

Palavras-chave: Restrição calórica; envelhecimento; longevidade; doenças crônicas

REFERÊNCIAS

1. ASSAR, Mariam El; ANGULO, Javier; RODRÍGUEZ-MAÑAS, Leocadio. Diabetes and ageing-induced vascular inflammation. *The Journal Of Physiology*, [s.l.], v. 594, n. 8, p.2125-2146, 2 nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jp270841>.
2. BRANDHORST, Sebastian et al. Protective effects of short-term dietary restriction in surgical stress and chemotherapy. *Ageing Research Reviews*, [s.l.], v. 39, p.68-77, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.02.001>.

3. BRANDHORST, Sebastian; LONGO, Valter D.. Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment. **Metabolism In Cancer**, [s.l.], v. 5, n. 8, p.241-266, jan. 2016. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-42118-6_12.
4. . BREWER, Rachel A.; GIBBS, Victoria K.; SMITH, Daniel L.. Targeting glucose metabolism for healthy aging. **Nutrition And Healthy Aging**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.31-46, 27 out. 2016. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/nha-160007>.
5. CAVANAGH, Elena M. V. de; INSERRA, Felipe; FERDER, León. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. **American Journal Of Physiology-heart And Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 309, n. 1, p.15-44, jul. 2015. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00459.2014>.
6. GODOY, Juan A. et al. Role of Sirt1 During the Ageing Process: Relevance to Protection of Synapses in the Brain. **Molecular Neurobiology**, [s.l.], v. 50, n. 3, p.744-756, 5 fev. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-014-8645-5>.
7. GOLBIDI, Saeid et al. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 17, n. 12, p.1-11, 23 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0951-7>.
8. INGRAM, Donald K.; CABO, Rafael de. Calorie restriction in rodents: Caveats to consider. **Ageing Research Reviews**, [s.l.], v. 39, p.15-28, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.008>.
9. LOPES, Paulo André Ferreira Soares Borges. **RESTRIÇÃO CALÓRICA E ENVELHECIMENTO/LONGEVIDADE**. 2015. 36 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.
10. LÓPEZ-LLUCH, Guillermo; NAVAS, Plácido. Calorie restriction as an intervention in ageing. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 594, n. 8, p.2043-2060, 3 jan. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jp270543>.
11. MEYDANI, Simin N. et al. Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans. **Ageing**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.1416-1431, 13 jul. 2016. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100994>.
12. MELLO, José Marcel et al. HOSPITALIZATIONS FOR AMBULATORY CARE SENSITIVE NONCOMMUNICABLE DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1-11, fev. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072017003390015>.
13. MOST, Jasper et al. Calorie restriction in humans: An update. **Ageing Research Reviews**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.36-45, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.005>.
14. . PANENI, Francesco et al. The Aging Cardiovascular System. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 69, n. 15, p.1952-1967, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>.
15. . RÍOS, Adriana Martha Orozco; PEÑA, Tatiana López Velarde; PRIETO, Lorenza Martínez Gallardo. Estrategias para un envejecimiento exitoso. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.284-289, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.10.001>.
16. WąTROBA, Mateusz; SZUKIEWICZ, Dariusz. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. **Advances In Medical Sciences**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.52-62, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.003>.
17. WEI, Min et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. **Science Translational Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 377, p.1-12, 15 fev. 2017. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8700>.
18. ZHANG, Xinwen et al. The Biology of Aging and Cancer. **The Cancer Journal**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.201-205, nov. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ppo.0000000000000270>.

