v7.n7.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

SENOLÍTICOS E A MODULAÇÃO DA SENESCÊNCIA CELULAR: IMPACTOS POTENCIAIS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E METABÓLICAS

SENOLYTICS AND THE MODULATION OF CELLULAR SENESCENCE: POTENTIAL IMPACTS ON THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES

SENOLÍTICOS Y LA MODULACIÓN DE LA SENESCENCIA CELULAR: IMPACTOS POTENCIALES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y METABÓLICAS

Rosiclerk Ottilo Cavassani Neto[1], Irlane Silva Veras[2], Leonardo Lucio Martins Teixeira[3], Gotardo Duarte Dumaresq Filho[4], Fernando Malachias de Andrade Bergamo[5], Chrystianne Ferreira da Silva Braz Cunha[6], Paulo Sérgio Silva Rocha[7], Clara Luquetti Paiva[8], Bianca Fernanda Rocha Gomes[9], Filipe Otavio Pimentel Gaspar[10]

e778452

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i7.8452

PUBLICADO: 07/2026

RESUMO

Introdução: o envelhecimento populacional global elevou a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, estimulando a investigação de alvos terapêuticos baseados na gerociência. Nesse cenário, a senescência celular caracteriza-se pela interrupção permanente do ciclo replicativo e pela liberação do Fenótipo Secretor Associado à Senescência, componente associado a processos inflamatórios e fibróticos teciduais. Objetivo: analisar o impacto molecular e sistêmico das terapias senolíticas na modulação da senescência e na prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas. Metodologia: baseou-se na análise de evidências dos últimos cinco anos extraídas das bases PubMed/MEDLINE e LILACS/BVS, utilizando a estratégia PICO, da qual emergiram oito artigos elegíveis. Resultados: os dados sugerem que a administração intermitente de senolíticos tem sido associada à depuração de células senescentes em linhagens endoteliais, miocárdicas e adiposas. No compartimento vascular, os relatórios apontam para a melhora da complacência arterial e estabilização de lesões ateroscleróticas, enquanto no tecido cardíaco observou-se a atenuação do remodelamento fibrótico. No âmbito metabólico, os desfechos indicam incrementos na sensibilidade periférica à insulina, redução da esteatose hepática e modificações no perfil termogênico do tecido adiposo marrom. Conclusão: o direcionamento farmacológico da senescência celular demonstra potencial no manejo de distúrbios cardiometabólicos, embora a translação clínica dependa do ajuste de regimes posológicos, da validação de biomarcadores específicos e estudos amplos para validar a segurança completa dos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Senescência celular. Senolíticos. Doenças cardiovasculares. Síndrome metabólica.

[1] Acadêmico de Medicina - UFPel - Universidade Federal de Pelotas.
[2] Graduação em Enfermagem pela Faculdade Santa Terezinha Cest
Especialista em Obstetrícia e Neonatologia pela Faculdade Gianna Beretta.
[3] Médico graduado pela Universidade de Rio Verde.
[4] Graduado em Medicina Universidade UNICHRISTUS.
[5] Discente - Medicina no Centro Universitário de Pinhais-PR.
[6] Graduada em Medicina pela UNIFAN- Centro Universitário Alfredo Nasser.
[7] Graduado em Medicina/ Universidade de Cuiabá -UNIC.
[8] Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde – UNIRV.
[9] Graduada em Nutrição. Instituição de formação: UNINASSAU.
[10] Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo desde 2024.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Introduction: global population aging has elevated the prevalence of chronic non-communicable diseases, stimulating the investigation of therapeutic targets based on geroscience. In this scenario, cellular senescence is characterized by the permanent arrest of the replicative cycle and the release of the Senescence-Associated Secretory Phenotype, a component associated with tissue inflammatory and fibrotic processes. Objective: to analyze potential effects of senolytic therapies on the modulation of senescence and the prevention of cardiovascular and metabolic diseases. Methodology: this study was based on an analysis of evidence from the last five years extracted from the PubMed/MEDLINE and LILACS/VHL databases using the PICO strategy, from which eight eligible articles emerged. Results: data suggest that intermittent administration of senolytics acts on the clearance of senescent cells in endothelial, myocardial, and adipose lineages. In the vascular compartment, reports point to improved arterial compliance and stabilization of atherosclerotic lesions, while in cardiac tissue, attenuation of fibrotic remodeling was observed. In the metabolic scope, endpoints indicate increments in peripheral insulin sensitivity, reduction of hepatic steatosis, and modifications in the thermogenic profile of brown adipose tissue. Conclusion: pharmacological targeting of cellular senescence demonstrates potential in the management of cardiometabolic disorders, although clinical translation depends on adjusting dosage regimens, validating specific biomarkers, and extensive studies to validate the full safety of the drugs.

KEYWORDS: *Cellular senescence. Senolytics. Cardiovascular diseases. Metabolic syndrome.*

RESUMEN
Introducción: el envejecimiento poblacional global ha elevado la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, estimulando la investigación de dianas terapéuticas basadas en la gerociencia. En este escenario, la senescencia celular se caracteriza por la interrupción permanente del ciclo replicativo y por la liberación del Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia, componente asociado a procesos inflamatorios y fibróticos tisulares. Objetivo: analizar el impacto molecular y sistémico de las terapias senolíticas en la modulación de la senescencia y en la prevención de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Metodología: se basó en el análisis de evidencias de los últimos cinco años extraídas de las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS mediante la estrategia PICO, de la cual surgieron ocho artículos elegibles. Resultados: los datos sugieren que la administración intermitente de senolíticos actúa en la depuración de células senescentes en linajes endoteliales, miocárdicos y adiposos. En el compartimento vascular, los informes apuntan a una mejora de la distensibilidad arterial y a la estabilización de las lesiones ateroscleróticas, mientras que en el tejido cardíaco se observó la atenuación del remodelado fibrótico. En el ámbito metabólico, los desenlaces indican incrementos en la sensibilidad periférica a la insulina, reducción de la esteatosis hepática y modificaciones en el perfil termogénico del tejido adiposo marrón. Conclusión: el direccionamiento farmacológico de la senescencia celular demuestra potencial en el manejo de trastornos cardiometabólicos, aunque la traslación clínica depende del ajuste de regímenes posológicos, de la validación de biomarcadores específicos y de estudios amplios para validar la seguridad completa de los fármacos.

PALABRAS CLAVE*: Senescencia celular. Senolíticos. Enfermedades cardiovasculares. Síndrome metabólico.*

1. INTRODUÇÃO

O aumento progressivo da expectativa de vida global transformou o manejo das doenças crônicas não transmissíveis associadas ao envelhecimento em um grande desafio da medicina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

contemporânea. Tradicionalmente, as intervenções clínicas concentram-se no controle sintomático de patologias isoladas, tais como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a insuficiência cardíaca (IC) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No entanto, a emergência da gerociência translacional permitiu deslocar o foco terapêutico em direção aos mecanismos biológicos fundamentais que coordenam a falência de múltiplos sistemas orgânicos. Dentre os fatores biológicos do envelhecimento, a senescência celular atua como ponto de convergência para estressores genotóxicos, disfunções mitocondriais e sobrecargas lipotóxicas, fenômenos associados à redução da funcionalidade tecidual (Kliment *et al.*, 2026).

A senescência celular constitui um estado de parada do ciclo celular que ocorre em resposta a danos no DNA, estresse oxidativo e encurtamento telomérico. Embora esse fenômeno atue originalmente como um mecanismo endógeno de supressão tumoral, o acúmulo crônico dessas células disfuncionais ao longo do tempo exerce repercussões sobre a homeostase tecidual. As células senescentes mantêm uma atividade metabólica intensa e alteram o microambiente circundante de forma autócrina e parácrina por meio da liberação contínua de moléculas bioativas. Esse complexo secretor, amplamente caracterizado como Fenótipo Secretor Associado à Senescência (SASP), engloba citocinas inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento, lipídeos bioativos e metaloproteinases da matriz (MMPs). A persistência do SASP na circulação e nos nichos teciduais atua como um importante motor da inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*), bloqueando a plasticidade celular e induzindo a senescência secundária em células jovens vizinhas (Suda *et al.*, 2024).

Diante desse cenário de degradação multissistêmica, o desenvolvimento das geroterapias abriu uma nova fronteira na medicina regenerativa. Essas intervenções dividem-se em duas abordagens complementares: os agentes senomórficos, que atuam na modulação de vias de sinalização para atenuar a secreção destrutiva do SASP sem induzir a morte celular; e os fármacos senolíticos, que depletam e eliminam seletivamente as células senescentes por meio da interrupção transitória de redes antiapoptóticas de sobrevivência (SCAPs). A aplicação intermitente (*hit-and-run*) desses compostos — tais como o coquetel Dasatinibe e Quercetina (D+Q), o Navitoclax e o flavonoide Fisetina — tem sido investigada por sua provável eficácia no rejuvenescimento de nichos celulares, na otimização do metabolismo lipídico e glicêmico e na restauração da arquitetura vascular e miocárdica em modelos pré-clínicos e translacionais. Sendo assim, o objetivo desta revisão integrativa é analisar de forma crítica as evidências e os mecanismos moleculares subjacentes ao impacto das terapias senolíticas na reversão do envelhecimento celular, discutindo suas repercussões na prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas (Raffaele; Vinciguerra, 2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2. METODOLOGIA

Para a construção e estruturação metodológica desta revisão integrativa, o processo operacional seguiu seis etapas sequenciais independentes e reprodutíveis: (1) formulação da pergunta norteadora com base na estratégia PICO (População, Intervenção, Controle e Desfechos); (2) busca e seleção de estudos indexados em bases de dados eletrônicas; (3) extração detalhada de dados e categorização dos achados; (4) análise crítica do rigor metodológico dos artigos incluídos; (5) síntese interpretativa do conhecimento acumulado; e (6) apresentação clara dos resultados. A pergunta norteadora que conduziu a busca foi: "Quais são os potenciais impactos das terapias senolíticas na prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas?".

A busca eletrônica de artigos científicos foi realizada em maio de 2026 nas principais bases de dados biomédicas: PubMed/MEDLINE e LILACS/BVS. Foram utilizados descritores em saúde controlados pelos dicionários MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados de forma lógica por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*. A estratégia estruturada envolveu o cruzamento dos seguintes termos em português, inglês e espanhol: ("*Cellular Senescence*" *OR* "Senescência Celular") *AND* ("*Senolytics*" *OR* "Senolíticos") *AND* ("*Cardiovascular Diseases*" *OR* "Doenças Cardiovasculares" *OR* "*Metabolic Syndrome*" *OR* "Síndrome Metabólica").

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos para a triagem da base teórica foram: (a) estudos originais de alto impacto de caráter experimental pré-clínico (*in vitro* e *in vivo* em modelos animais), ensaios clínicos translacionais (fases I e II) revisados por pares, revisões sistemáticas e análises de farmacovigilância de mundo real; (b) publicados no recorte temporal dos últimos 5 anos, de forma a priorizar evidências recentes e atualizadas das ciências médicas e biológicas, acrescidas de artigos clássicos e ensaios seminais de alta relevância que fundamentaram o campo biológico da discussão; (c) manuscritos que abordassem diretamente os mecanismos fisiopatológicos, moleculares ou desfechos clínicos das terapias geroterapêuticas em desfechos metabólicos e cardiovasculares.

Foram integralmente excluídos relatórios editoriais, relatos de caso isolados, monografias, teses, dissertações e textos sem acesso gratuito integral. Embora a exclusão de textos sem acesso integral possa introduzir uma limitação metodológica, priorizou-se o uso de indexadores estruturados que garantissem a revisão por pares e a integridade dos dados primários.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Para assegurar a validade dos achados, a qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada utilizando os *Checklists* de Avaliação Crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI), selecionados de acordo com o desenho específico de cada estudo (experimental, observacional ou ensaio clínico). A síntese foi realizada por meio de análise narrativa e comparativa. Os resultados foram agrupados por eixos temáticos — mecanismos moleculares, desfechos clínicos e segurança farmacológica — permitindo a integração de evidências pré-clínicas e clínicas de forma a construir uma compreensão abrangente do impacto terapêutico sem desconsiderar as especificidades de cada delineamento metodológico.

Após a execução da estratégia de busca nas plataformas eletrônicas, foram identificados inicialmente 326 artigos, sendo 269 via PubMed e 57 via LILACS. Ao aplicar o filtro restritivo de temporalidade correspondente aos últimos 5 anos, o montante foi refinado para 255 manuscritos (210 via PubMed e 45 via LILACS). Na etapa subsequente, após a remoção de 36 registros duplicados e a leitura criteriosa de títulos e resumos, 28 manuscritos foram pré-selecionados para a etapa de avaliação por extenso.

Desses relatórios recuperados na íntegra, 20 artigos foram formalmente excluídos após a leitura completa realizada de forma independente pelos autores, em decorrência de inadequação ao escopo temático, desenhos metodológicos frágeis ou ausência de relevância para abordagem temática. A seleção final foi composta por 8 estudos-base que apresentaram adequado rigor metodológico, amostras satisfatórias e relevância direta para a discussão do tema. As demais referências utilizadas no corpo do texto serviram como literatura de suporte para fundamentar conceitos clássicos e mecanismos biológicos secundários, mapeadas de forma indireta a partir do levantamento bibliográfico dos oito artigos selecionados. A Tabela 1 apresenta os autores, título completo, ano de publicação, principais resultados e limitações dos oito estudos escolhidos para compor esta revisão.

Tabela 1

Autores e Título completo	Desenho e Modelo	Principais Achados	Limitações
ATLANTE, S. *et al.* Senolytic therapies for cardiovascular aging: tackling fibrosis and metabolic dysfunction . **Revista Europeia de Medicina Interna**, v. 140, p. 125-138, 2025.	Experimental *in vivo* e translacional.	Redução da fibrose e melhora da complacência arterial.	Necessidade de validação em humanos a longo prazo.
RAFFAELE, M.; VINCIGUERRA, M. The costs and benefits of senolytics for human health. **The Lancet Healthy Longevity**, 2022.	Revisão Crítica / Teórico-Metodológico.	Mapeamento de riscos e benefícios e efeitos dose-dependentes.	Ausência de dados primários novos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autores e Título completo	Desenho e Modelo	Principais Achados	Limitações
SODINI, S.; SUAREZ-ORTEGÓN, M. F. Senolytic Interventions for Type 2 Diabetes: Current Evidence and Future Directions. Diabetology, v. 6, n. 6, p. 48-62, 2025.	Artigo de Revisão	Melhora da homeostase glicêmica via alvo no SASP.	Heterogeneidade dos protocolos analisados.
SUDA, M. *et al.* Targeting cellular senescence and senolytics: novel interventions for age-related endocrine dysfunction. **Endocrine Reviews**, v. 45, n. 5, p. 655-675, 2024.	Experimental e Observacional Clínico.	Validação do α-Klotho e reversão de disfunções hormonais.	Dificuldade em isolar a senescência *in vivo*.
KLIMENT, C. R. *et al.* Fueling the fire: metabolic dysfunction and senescence as drivers of lung aging and disease. **Physiological Reviews**, v. 106, n. 3, p. 1535-1591, 2026.	Experimental *ex vivo* e *in vitro*.	Disfunção mitocondrial como motor da senescência pulmonar.	Modelo focado em estressores agudos.
SILVA, T. O. *et al.* Depletion of senescent cells alleviates obesity-related metabolic and cardiac disorders. **Molecular Metabolism**, v. 91, p. 102065, 2024.	Experimental *in vivo* (Modelo Murino).	Atenuação da hipertrofia e restauração do browning adiposo.	Divergência metabólica entre espécies.
ARIAS, C. *et al.* Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senolytics, autophagy, and cellular senescence as targets. **Biological Research**, v. 57, n. 1, p. 51, 2024.	Experimental Pré-clínico (Mecânico).	Modulação da autofagia e redução do estresse lipotóxico.	Baixa biodisponibilidade de fitoquímicos.
ISLAM, M. T. *et al.* Dasatinib and quercetin senolytic drugs attenuate adipose tissue inflammation and ameliorate metabolic function in old age. **Aging Cell**, v. 22, n. 2, e13767, 2023.	Experimental *in vivo* (Administração cíclica).	Melhora da função hepática e redução da inflamação adiposa.	Curto período de seguimento cíclico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Impacto das terapias senolíticas na função e remodelação vascular

A análise dos dados pré-clínicos e translacionais demonstra que o acúmulo de células senescentes no endotélio e nas células musculares lisas vasculares (CMLVs) pode acarretar o desenvolvimento da rigidez arterial e da aterosclerose (Atlante *et al.*, 2025). As células endoteliais senescentes exibem uma redução acentuada na biodisponibilidade de óxido nítrico e um aumento compensatório de moléculas de adesão leucocitária, gerando um microambiente pró-trombótico e pró-inflamatório (Hall; Lesniewski, 2024). Ensaios experimentais com o uso combinado de Dasatinibe e Quercetina evidenciaram uma depuração seletiva dessas populações celulares na aorta, resultando na reversão da disfunção vasomotora e na redução

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

do enrijecimento de grandes artérias elásticas (Clayton *et al.*, 2023). Investigações mecanísticas mais recentes indicam que o potencial terapêutico dos senolíticos pode ser potencializado quando associado a tratamentos padrão da clínica cardiológica. A coadministração de senolíticos com estatinas lipofílicas induz a morte celular de células endoteliais disfuncionais por meio de vias associadas à anoiquia (apoptose), agindo de forma sinérgica na estabilização de placas ateroscleróticas e na redução do *escore* de calcificação vascular (Belakova *et al.*, 2023).

Em relação aos modelos experimentais de aterosclerose precoce, investigações fundamentadas no uso de novos senolíticos miméticos de BH3 destacam o potencial benefício dessas moléculas na estabilização de lesões vasculares e na integridade do endotélio. Conforme demonstrado por Childs *et al.* (2016), a ablação farmacológica seletiva de células espumosas senescentes localizadas na íntima arterial resultou em uma redução significativa de marcadores inflamatórios, como a interleucina-1 β (IL-1 β) e metaloproteinases, sugerindo que a depuração de células senescentes pode interromper a cascata inflamatória antes da consolidação de placas complexas e vulneráveis. No campo da prevenção primária, vislumbra-se o papel futuro de terapias combinadas que integrem agentes senolíticos e intervenções de estilo de vida. De acordo com as diretrizes propostas recentemente, essa abordagem sinérgica em populações idosas parece melhorar a resiliência cardiovascular, modulando o ambiente sistêmico e restaurando vias regenerativas para prevenir o surgimento de doenças crônicas antes que danos estruturais se manifestem na parede do vaso (Suda *et al.*, 2024).

3.2. Modulação da fibrose miocárdica e insuficiência cardíaca

A transição do envelhecimento cardiovascular para quadros clínicos de IC correlaciona-se diretamente com a senescência de fibroblastos cardíacos e cardiomiócitos. Sob condições de sobrecarga pressórica crônica ou evento isquêmico, os fibroblastos cardíacos ativam o SASP, culminando na hipersecreção de colágeno fibrilar e MMPs, que desregulam a homeostase da matriz extracelular. Cardiomiócitos senescentes, por sua vez, manifestam disfunção mitocondrial, parada do ciclo celular mediada pela via p16 e prejuízo na força contrátil miocárdica (Redgrave *et al.*, 2023).

A eliminação farmacológica dessas células disfuncionais via inibidores da família BCL-2, como o Navitoclax (ABT-263), demonstrou uma possível capacidade de mitigar a remodelação fibrótica adversa e elevar as taxas de sobrevida pós-infarto do miocárdio em modelos animais (Walaszczyk *et al.*, 2019). No cenário da gerociência translacional, os glicosídeos cardíacos ganharam destaque. Estudos de rastreamento molecular identificaram que a Digoxina também

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pode atuar como um agente senolítico, promovendo a acidificação intracelular e a despolarização seletiva da membrana de células senescentes humanas (Guerrero *et al.*, 2019).

Adicionalmente, a via autofágica desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase miocárdica, sendo importante para a degradação de organelas senescentes em cardiomiócitos sob estresse isquêmico. Conforme discutido por Han *et al.* (2023), a ativação e a restauração desse fluxo degradativo e do controle integrado de estresse mitocondrial correlacionam-se com a preservação da estrutura celular, atenuação do estresse oxidativo e uma potencial melhora da fração de ejeção em modelos de IC pós-isquêmica. Para otimizar a eficácia e a segurança das terapias atuais, reduzindo a toxicidade, o uso de nanocarreadores surge como uma estratégia promissora para direcionar inibidores de BCL-2 especificamente ao tecido cardíaco. Conforme preconizado pelo modelo de medicina translacional de Paez-Ribes *et al.* (2019), o desenvolvimento de sistemas de vetorização nanotecnológicos pode promover melhores benefícios da senólise, pois permite o direcionamento seletivo aos tecidos com maior carga senescente. Essa abordagem visa reduzir a exposição sistêmica aos fármacos, minimizando efeitos adversos e a toxicidade hematológica — um obstáculo significativo na aplicação clínica de senolíticos convencionais.

3.3. Repercussões metabólicas e imunológicas da senólise sistêmica e adiposa

A síndrome metabólica atua como um catalisador do envelhecimento cardiovascular, operando por meio do acúmulo de adipócitos e hepatócitos senescentes que perpetuam o *inflammaging*. O SASP originado no tecido adiposo disfuncional bloqueia a sinalização intracelular da insulina e inibe a adipogênese, exacerbando a hiperglicemia crônica e estimulando a síntese de produtos finais de glicação avançada (AGEs), os quais retroalimentam a senescência nas células musculares lisas e endoteliais (Silva *et al.*, 2024). Intervenções intermitentes com senolíticos naturais, especificamente a Fisetina, parecem demonstrar benefício no restabelecimento da sensibilidade à insulina e na redução da esteatose hepática em modelos murinos obesos (Palmer *et al.*, 2019).

Paralelamente, a imunossenescência — caracterizada pelo esgotamento funcional e desregulação de células T e macrófagos — acelera o processo aterogênico devido à secreção contínua de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (Mittelbrunn; Kroemer, 2021). A aplicação de esquemas com D + Q reduziu a carga de células senescentes naturalmente presentes e sua secreção de citocinas pró-inflamatórias relacionadas à fragilidade em explantes de tecido adiposo humano. Além disso, a administração oral intermitente de senolíticos em camundongos jovens e idosos, submetidos a transplante de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

células senescentes, aliviou a disfunção física e aumentou a sobrevida pós-tratamento em 36%, reduzindo o risco de mortalidade para 65% (Xu *et al.*, 2018).

A interconexão entre a senescência de adipócitos e a desregulação endócrina é evidenciada pela alteração na secreção de adipocinas fundamentais, como a adiponectina. A redução dos níveis circulantes de adiponectina em estados de senescência adiposa compromete a modulação do metabolismo lipídico periférico e agrava a resistência à insulina, reforçando o papel do tecido adiposo como causa metabólica relevante do envelhecimento. Estudos em coortes humanas sugerem que a redução da carga de células senescentes, especificamente no tecido adiposo visceral, correlaciona-se diretamente com a melhora do perfil lipídico e da sensibilidade periférica à insulina. Esses achados validam a premissa de que intervenções senolíticas focadas na gordura central podem diminuir a Beta-Galactosidase Associada à Senescência (SA-β-gal), modulando o desequilíbrio metabólico e oferecendo benefícios sistêmicos em pacientes com síndrome metabólica (Rouault *et al.*, 2021).

3.4. Remodelação tecidual e lipometabolismo cardiotópico

A análise dos desfechos metabólicos e moleculares decorrentes da obesidade induzida por dieta hipercalórica demonstra que o acúmulo de tecido adiposo atua como um gatilho para a aceleração da senescência celular sistêmica, culminando em danos sobre o sistema cardiometabólico. Sob um regime obesogênico crônico, o tecido adiposo branco (TAB) perigonadal e o miocárdio manifestam um incremento proeminente em danos ao DNA e na atividade da SA-β-gal, deflagrando a secreção persistente de fatores inflamatórios do SASP, como o PAI-1, a MCP-1 e a MMP-2 (Silva *et al.*, 2024). Essa desregulação secretória impõe uma má adaptação miocárdica expressa por hipertrofia de cardiomiócitos e disfunção diastólica, evidenciada pelo comprometimento do tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) e pelas alterações na onda e' e na razão E/e' (Redgrave *et al.*, 2023).

A intervenção terapêutica intermitente baseada no coquetel senolítico D+Q aponta para possíveis benefícios na modulação dessas manifestações fisiopatológicas. Em modelos animais, a depuração seletiva de células senescentes associou-se a uma atenuação na expansão da massa gorda e da hiperplasia adipocitária, acompanhada de reduções nos níveis plasmáticos de colesterol total, triglicerídeos e leptina (Silva *et al.*, 2024). No parênquima hepático, observou-se que o tratamento com compostos senolíticos correlacionou-se a uma diminuição no acúmulo de vacúolos lipídicos e a uma modulação na expressão gênica de indutores da lipogênese — incluindo o receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, a sintase de ácidos graxos e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

a estearoil-CoA dessaturase —, o que parece ter favorecido a reversão dos índices de lesão tecidual, conforme mensurado pela liberação das transaminases hepáticas (Islam *et al.*, 2023).

Paralelamente, o desdobramento da senólise exerceu um papel importante sobre o remodelamento do tecido adiposo marrom (TAM). A dieta obesogênica impõe o processo de "branqueamento" do TAM, caracterizado pela conversão de adipócitos multiloculares densos em células uniloculares disfuncionais para a termogênese (Cohen; Kajimura, 2021). O tratamento com o coquetel D+Q preveniu esse fenótipo adaptativo e induziu o escurecimento (*browning*) do TAB perivascular. Esse restabelecimento termogênico é coordenado pela ativação de genes e proteínas chave da dissipação energética, registrando-se elevações nos níveis da UCP-1, do indutor de morte celular CIDEA, da deiodinase tipo 2 (DIO-2) e do receptor beta do hormônio tireoidiano (THRB) (Silva *et al.*, 2024).

No compartimento miocárdico, a análise transcriptômica por sequenciamento de RNA (RNA-Seq) sugere que os potenciais benefícios do coquetel senolítico na atenuação da hipertrofia e na restauração da função diastólica podem estar associados a uma reprogramação funcional do genoma. Em modelos animais, o estresse lipotóxico parece induzir a supressão crônica de eixos metabólicos e de manutenção celular vitais. A depuração mediada por D+Q mostrou-se associada à modulação dos programas de expressão gênica relacionados ao metabolismo de ácidos graxos, à fosforilação oxidativa mitocondrial, à sinalização da via p53 e aos sistemas de reparo de danos ao DNA (Silva *et al.*, 2024). Tais evidências indicam que o direcionamento da senescência possa constituir uma estratégia terapêutica promissora para abordar o nexo patológico entre os distúrbios de armazenamento lipídico e a disfunção miocárdica (Atlante *et al.*, 2025).

3.5. A terapia senolítica no tecido adiposo: lipotoxicidade, autofagia e modulação por fitoquímicos

A expansão patológica do tecido adiposo sob condições de sobrecarga calórica crônica, abrangendo o TAB perigonadal e tecido adiposo visceral (TAV), estabelece um cenário de lipotoxicidade e hipóxia tecidual que é central para a perda da homeostase metabólica e aceleração da senescência celular sistêmica. Sob regime obesogênico, o acúmulo de adipócitos senescentes nesses compartimentos manifesta um incremento em danos ao DNA agravando fatores inflamatórios do SASP. Essa disfunção é exacerbada pela supressão das vias de macroautofagia (Arias *et al.*, 2024), que em condições fisiológicas coordenam o controle de qualidade organelar e o turnover de gotículas lipídicas no TAB.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Mecanisticamente, a lipotoxicidade e a hipertrofia dos adipócitos promovem a estabilização do fator de transcrição HIF-1α e a superexpressão da proteína Rubicon (RUBCN), um modulador alostérico negativo que bloqueia a fusão do autofagossomo ao lisossomo (Sun; Li; Scherer, 2023). Essa interrupção do fluxo degradativo culmina no acúmulo de organelas disfuncionais e na ativação das vias de parada do ciclo celular p53/p21(CIP1) e p16(INK4a), comprometendo a plasticidade adipogênica (Sakers *et al.*, 2022). O secretoma senescente resultante exacerba o ambiente inflamatório local por meio da hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias e do fator Activina A, o qual atua de forma não autônoma para bloquear a diferenciação de progenitores vizinhos. Essa desregulação secretória induz uma falência secundária na sinalização celular circundante e na vascularização endotelial, impondo uma má adaptação miocárdica expressa por hipertrofia de cardiomiócitos e disfunção diastólica (Silva *et al.*, 2024).

Para atenuar os desfechos sistêmicos dessa disfunção, as estratégias senoterapêuticas com foco em compostos fitoquímicos naturais, especialmente polifenóis e flavonoides, ganharam proeminência como moduladores da via PI3K/Akt/mTOR e reguladores do estresse oxidativo. O emprego de flavonoides senolíticos parece atuar na interrupção transitória das redes antiapoptóticas de sobrevivência (SCAPs), induzindo a morte celular programada da fração de adipócitos senescentes acumulados no tecido adiposo subcutâneo e no TAV (Lagoumtzi; Chondrogianni, 2021).

Em paralelo, catequinas e polifenóis — como o galato de epigalocatequina (EGCG), o resveratrol e a curcumina — exibem propriedades senomórficas, atuando na atenuação da expressão gênica e do processamento de citocinas inflamatórias mediadas pelo inflamassoma NLRP3, além de bloquear a secreção de mediadores como a galectina-3. Tais mecanismos favorecem, indiretamente, a restauração da sensibilidade à insulina e a homeostase lipídica periférica (Arias *et al.*, 2024).

3.6. O eixo bidirecional entre diabetes mellitus tipo 2, senescência sistêmica e microangiopatias

A fisiopatologia do DM2 e a dinâmica da senescência celular operam em um ciclo de retroalimentação autossustentável e clinicamente degenerativo. A hiperglicemia crônica, a dislipidemia e o acúmulo de ceramidas induzem estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, culminando no desencadeamento da resposta ao dano ao DNA (DDR) (Spinelli *et al.*, 2023). Esse microambiente diabético acelera a senescência prematura via supressores tumorais,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

promovendo a formação de AGEs e a secreção persistente de citocinas do SASP, como IL-6 e MCP-1, que propagam o dano parácrino (Berlanga-Acosta *et al.*, 2020).

Essa senescência sistêmica bloqueia a homeostase glicêmica: no pâncreas, induz falência das células beta; no músculo esquelético e tecido adiposo visceral, desregula transportadores GLUT4, exacerbando a resistência à insulina (Murakami; Inagaki; Kondoh, 2022; Wang *et al.*, 2022). Paralelamente, o microambiente gerado pelo DM2 e hipertensão atua como indutor de estresse mecânico sobre a microcirculação, acelerando a senescência em células epiteliais, endoteliais e pericitos (Sodini; Suarez-Ortegón, 2025). No sistema renal, a ativação da via p53/p16(INK4a) e a DDR levam à desdiferenciação de podócitos e células tubulares, resultando em proteinúria e esclerose (Mylonas *et al.*, 2021). De forma análoga, na retina, a exposição a altos níveis de glicose induz a exaustão inflamatória de pericitos, culminando em edema macular (Crespo-Garcia *et al.*, 2024).

Estudos clínicos e experimentais têm validado o uso de terapias senoterapêuticas para mitigar essas complicações (Kliment *et al.*, 2026). Ensaios de fase I demonstraram que a depleção de células *high-expressing* para p16 e p21 melhora a resistência à insulina e a taxa de filtração glomerular (Hickson *et al.*, 2019). Sugere-se, com base em evidências, que o coquetel de D+Q está associado à atenuação de marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, PAI-1) em contextos de nefropatia diabética (Islam *et al.*, 2023). De forma análoga, o inibidor BCL-2/BCL-XL UBX1325 apresentou, em estudos preliminares, um perfil de segurança favorável e resultados associados à redução de fluido sub-retiniano e ganho de acuidade visual (Crespo-Garcia *et al.*, 2024).

Além de agentes senolíticos diretos, fármacos antidiabéticos consolidados exercem efeitos geroprotetores secundários. Evidências sugerem que os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), como a dapagliflozina, podem contribuir para a atenuação da senescência renal por meio da ativação de NRF2 mediada por corpos cetônicos, exercendo efeito protetor contra a nefropatia independentemente da glicosúria (Kim; Moon; Cho, 2021). De modo análogo, a semaglutida (agonista de GLP-1) tem sido associada a propriedades senomórficas, demonstrando potencial na supressão do SASP e na ativação do eixo AMPK/SIRT1/PGC-1α, mecanismos que parecem favorecer a restauração de vias autofágicas (Papakonstantinou; Tsioufis; Katsi, 2024).

Para a reparação tecidual periférica e cicatrização, o uso de polifenóis (Fisetina e Quercetina) mimetiza o bloqueio genético de modificadores negativos da autofagia (como a proteína Rubicon), atenuando o inflamassoma NLRP3 e a senescência secundária (Silva *et al.*, 2024; Arias *et al.*, 2024). A convergência entre regimes intermitentes (*hit-and-run*), que mimetizam o tempo de maturação do SASP (1 a 6 semanas), e terapias metabólicas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

convencionais, consolida uma mudança de paradigma na redução da sobrecarga fibrogênica, otimizando tanto a integridade vascular e renal quanto a regeneração tecidual em pacientes diabéticos (Silva *et al.*, 2024; Sodini; Suarez-Ortegón, 2025).

3.7. Biomarcadores e a modulação da senescência no sistema endócrino humano

A análise do impacto do envelhecimento sobre os órgãos endócrinos demonstra que o declínio funcional sistêmico e as alterações na responsividade periférica aos hormônios estão vinculados ao acúmulo de células senescentes e à secreção crônica de fatores do SASP (Suda *et al.*, 2024). Enquanto abordagens tradicionais, como a terapia de reposição hormonal (TRH), buscam compensar as reduções fisiológicas em eixos específicos, as geroterapias atuam de maneira direta sobre os mecanismos etiológicos da falência tecidual, oferecendo uma intervenção global sobre distúrbios como a osteoporose senil, o declínio da capacidade regenerativa muscular e as disfunções tireoidianas e gonadais.

Mecanisticamente, uma das maiores barreiras para a translação clínica das estratégias senolíticas reside na acentuada heterogeneidade celular e na ausência de um biomarcador isolado e universal de senescência *in vivo*. Embora a atividade da SA-β-gal sob pH 6,0 e a expressão de supressores do ciclo celular permaneçam como referências metodológicas fundamentais, a inespecificidade desses marcadores em células terminalmente diferenciadas impulsionou o desenvolvimento de *escores* moleculares compostos, como o painel gene-específico *SenMayo* (Saul *et al.*, 2022). Novos horizontes diagnósticos focam na caracterização de assinaturas citológicas e estruturais complexas, incluindo os focos de heterocromatina associados à senescência (SAHF), os focos de dano ao DNA associados aos telômeros (TAFs) e a distensão de satélites pericentroméricos associada à senescência (SADs) — marcador este que se manifesta de forma precoce e consistente durante o processo de parada replicativa (Suda *et al.*, 2024).

Adicionalmente, a validação de ferramentas de monitoramento não invasivo em amostras de sangue e urina estabeleceu o papel da enzima α-Klotho como um indicador "gerodiagnóstico" de alta sensibilidade e relevância clínica. A α-Klotho atua como um fator geroprotetor essencial na regulação do metabolismo mineral e na modulação adaptativa dos eixos IGF-1 e mTORC1 frente ao estresse hipóxico e oxidativo (Kuro-o, 2019). Evidências translacionais sugerem que os níveis circulantes e urinários de α-Klotho mantêm uma correlação inversa e causal com a carga de células senescentes do organismo; o emprego de esquemas senolíticos orais de curto curso (como a combinação de D+Q) parece reverter a supressão crônica imposta pelo secretoma

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

patológico, promovendo a restauração sustentada dos níveis urinários de α-Klotho em seres humanos (Zhu *et al.*, 2022).

Essa restauração microambiental reflete-se na atenuação de distúrbios musculoesqueléticos e endócrinos graves associados à fragilidade, como a osteoporose relacionada à idade. No tecido ósseo, onde os osteócitos senescentes expressam predominantemente a metaloproteinase da matriz 12 (Mmp12) e a proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), a depuração seletiva dessas populações por meio do coquetel D+Q ou da Fisetina parece mitigar a reabsorção óssea cortical mediada por osteoclastos e incrementa a taxa de diferenciação osteoblástica, atenuando a fragilidade motora de forma sinérgica a intervenções não farmacológicas bem estabelecidas, como o treinamento de resistência física (Conover; Bale, 2022; Suda *et al.*, 2024).

3.8. Riscos clínicos das abordagens senoterapêuticas

Apesar do potencial benefício terapêutico da eliminação de células senescentes no manejo de patologias cardiovasculares e metabólicas, a translação clínica dessas terapias exige uma avaliação criteriosa do equilíbrio entre riscos biológicos e benefícios teciduais específicos. A senescência celular não é meramente um subproduto deletério do envelhecimento, mas um mecanismo evolutivo conservado que desempenha papéis fisiológicos cruciais na embriogênese, na supressão tumoral aguda e no reparo tecidual (Raffaele; Vinciguerra, 2022). A administração sistêmica e indiscriminada de agentes senolíticos pode, portanto, desencadear efeitos adversos significativos devido à interrupção de processos homeostáticos dependentes do SASP.

Embora evidências experimentais demonstrem que a ablação genética ou farmacológica de células p16-positivas previna a disfunção multiorgânica, a remoção crônica de subpopulações específicas — como as células endoteliais sinusoidais hepáticas — pode resultar em efeitos deletérios inesperados, incluindo fibrose hepática e congestão perivascular sistêmica (Grosse *et al.*, 2020). Essa dualidade mecanística impõe a necessidade de que as intervenções clínicas priorizem regimes de "administração intermitente" (*hit-and-run*). Na medida em que a consolidação da senescência celular plena pode levar até seis semanas, a aplicação cíclica e espaçada dos fármacos permite a depuração de células disfuncionais acumuladas, preservando, simultaneamente, as respostas agudas de cicatrização e a capacidade regenerativa periférica.

Contudo, é necessário cautela quanto aos riscos de uma ablação senolítica excessiva, que poderia comprometer mecanismos endógenos de reparo tecidual. A senescência transitória é essencial para a coordenação da fibrose fisiológica e do fechamento de feridas após lesões agudas, como queimaduras graves ou intervenções cirúrgicas, onde a eliminação precoce

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

dessas células pode retardar a cicatrização (Suda *et al.*, 2024). Nesse sentido, emerge a necessidade premente de desenvolver biomarcadores dinâmicos que permitam o ajuste fino das dosagens de senolíticos com base no estado fisiológico atual do paciente. Tal monitoramento em tempo real visa evitar a supressão de células senescentes que, em contextos específicos, ainda desempenham funções regenerativas e estruturais vitais para a homeostase tecidual.

3.9. Desafios toxicológicos no sistema hematopoiético e musculoesquelético

A aplicação clínica de senolíticos de primeira geração tem sido acompanhada por desafios farmacodinâmicos relacionados à especificidade celular e à toxicidade sistêmica. O Navitoclax (ABT-263), um potente mimético de BH3 e inibidor de BCL-2 e Bcl-xL, demonstrou capacidade de atenuar a hipertrofia miocárdica e promover o rejuvenescimento de células-tronco hematopoiéticas em modelos experimentais. No entanto, o desenvolvimento translacional desta molécula apresenta limitações decorrentes da indução de trombocitopenia transitória, fenômeno associado à dependência da via Bcl-xL para a sobrevivência plaquetária. Com o objetivo de contornar esse perfil de toxicidade, pesquisas recentes têm explorado alternativas como o desenvolvimento de PROTACs (*proteolysis-targeting chimeras*), que buscam modular a seletividade do Navitoclax para otimizar sua eficácia com menor impacto hematológico (He *et al.*, 2020).

No tecido musculoesquelético, os impactos da senólise mostram-se igualmente complexos e, por vezes, divergentes. Se por um lado a combinação de Dasatinibe e Quercetina pareceu restaurar a resistência física e a capacidade de exercício em modelos de senescência induzida por radiação, o impacto do Navitoclax na arquitetura óssea revelou dados alarmantes. Em camundongos naturalmente envelhecidos, a administração crônica de ABT-263 resultou em uma redução de até 60,1% na fração de volume ósseo trabecular em fêmeas, além de inibir severamente a capacidade dos osteoblastos de produzir matriz mineralizada (Sharma *et al.*, 2020). No cenário clínico humano, a complexidade dessas respostas foi evidenciada pelo insucesso dos ensaios de fase II com o composto UBX0101 no tratamento da osteoartrite de joelho (Coryell; Diekman; Loeser, 2021), demonstrando que a falha em atenuar os sintomas clínicos pode estar ligada à caracterização funcional incompleta dos tecidos ou à eliminação inadvertida de células com funções protetoras.

O impacto da senólise na homeostase da medula óssea representa outro desafio crítico, onde a eliminação não seletiva de nichos celulares senescentes pode prejudicar a capacidade de reposição de células hematopoiéticas. Desse modo, a manutenção da função de reserva medular exige protocolos mais seletivos que consigam distinguir células senescentes deletérias

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

daquelas que compõem o suporte estrutural do microambiente hematopoiético. Além disso, a translação segura de inibidores de BCL-2 em tecidos de alta renovação requer estudos experimentais de toxicidade em populações humanas. Tais investigações são indispensáveis para validar a segurança a longo prazo e mapear possíveis efeitos cumulativos dessas terapias sobre a capacidade regenerativa global do organismo antes de sua aplicação clínica em larga escala.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada da literatura aponta que a senescência celular e a persistência do SASP constituem variáveis associadas à progressão de disfunções vasculares, miocárdicas e metabólicas. Os dados revisados indicam que o emprego de estratégias geroterapêuticas, baseadas na administração intermitente de senolíticos, demonstra potencial na depuração de linhagens celulares disfuncionais em modelos experimentais, associando-se a melhorias em parâmetros funcionais e estruturais.

Entretanto, é imperativo destacar que a robustez dessas evidências é limitada pela natureza predominantemente pré-clínica dos estudos. A maior parte das descobertas deriva de modelos animais, análises mecanísticas *in vitro* e ensaios clínicos de fase inicial. Tais limitações metodológicas impedem, neste momento, extrapolações definitivas para uma aplicação clínica ampla ou para a prevenção sistêmica de doenças em populações humanas. Além disso, os relatórios examinados evidenciam desafios farmacodinâmicos, incluindo potenciais restrições de segurança *off-target*. A ablação não seletiva ou o uso contínuo de agentes de primeira geração, como inibidores de BCL-2, correlaciona-se a riscos como trombocitopenia e redução da densidade óssea.

Adicionalmente, dado o papel fisiológico transitório que a senescência celular exerce em processos vitais — como a cicatrização aguda e o reparo tecidual — a supressão indiscriminada dessas populações exige extrema cautela. A translação segura depende de regimes posológicos de precisão (*hit-and-run*), desenhados para depletar o acúmulo de células senescentes sem comprometer a capacidade regenerativa aguda. Portanto, a consolidação de ferramentas de monitoramento dinâmico e a realização de ensaios clínicos randomizados de larga escala são passos metodológicos mandatórios para validar a segurança e a eficácia dessas abordagens geroprotetoras no manejo futuro de distúrbios cardiometabólicos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REFERÊNCIAS

ARIAS, C. *et al.* Enhancing adipose tissue functionality in obesity: senolytics, autophagy, and cellular senescence as targets. **Biological Research**, v. 57, n. 1, p. 51, ago. 2024.

ATLANTE, S. *et al.* Senolytic therapies for cardiovascular aging: tackling fibrosis and metabolic dysfunction. **European Journal of Internal Medicine**, v. 140, p. 106413, out. 2025.

BELAKOVA, B. *et al.* Lipophilic statins eliminate senescent endothelial cells by inducing anoikis-related cell death. **Cells**, v. 12, n. 24, p. 2836, dez. 2023.

BERLANGA-ACOSTA, J. A. *et al.* Cellular Senescence as the Pathogenic Hub of Diabetes-Related Wound Chronicity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 573032, out. 2020.

CHILDS, B. G. *et al.* Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. **Science**, v. 354, n. 6311, p. 472-477, out. 2016.

CLAYTON, Z. S. *et al.* Cellular senescence contributes to large elastic artery stiffening and endothelial dysfunction with aging: reversal by senolytic treatment. **Hypertension**, v. 80, n. 10, p. 2072-2087, out. 2023.

COHEN, P.; KAJIMURA, S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, n. 6, p. 393-409, jun. 2021.

CONOVER, C. A.; BALE, L. K. Senescence induces proteolytically-active PAPP-A secretion and association with extracellular vesicles in human pre-adipocytes. **Experimental Gerontology**, v. 172, p. 112070, fev. 2022.

CORYELL, P. R.; DIEKMAN, B. O.; LOESER, R. F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 1, p. 47-57, jan. 2021.

CRESPO-GARCIA, S. *et al.* Therapeutic targeting of cellular senescence in diabetic macular edema: results from preclinical and phase 1 trials. **Nature Medicine**, v. 30, n. 2, p. 443-454, fev. 2024.

GROSSE, L. *et al.* Consideration of p16 expression in senescent cell types is indispensable for healthy longevity of mice. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 1, p. 87-99, jul. 2020.

GUERRERO, A. *et al.* Cardiac glycosides are broad-spectrum senolytics. **Nature Metabolism**, v. 1, n. 11, p. 1074-1088, nov. 2019.

HALL, S. A.; LESNIEWSKI, L. A. Mitigating vascular senescence in health and disease. **Journal of Cardiovascular Aging**, v. 4, n. 2, p. 112-125, fev. 2024.

HAN, S. *et al.* Mitochondrial integrated stress response controls lung epithelial cell fate. **Nature**, v. 620, n. 7975, p. 890-897, ago. 2023.

HE, Y. *et al.* Using proteolysis-targeting chimera technology to reduce navitoclax platelet toxicity and improve its senolytic activity. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1996, dez. 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HICKSON, L. J. *et al.* Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. **EBioMedicine**, v. 47, p. 446-456, set. 2019.

ISLAM, M. T. *et al.* Dasatinib and quercetin senolytic drugs attenuate adipose tissue inflammation and ameliorate metabolic function in old age. **Aging Cell**, v. 22, n. 2, e13767, fev. 2023.

KIM, M. N.; MOON, J. H.; CHO, Y. M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 11, p. 2561-2571, nov. 2021.

KLIMENT, C. R. *et al.* Fueling the fire: metabolic dysfunction and senescence as drivers of lung aging and disease. **Physiological Reviews**, v. 106, n. 3, p. 1535-1591, mar. 2026.

KURO-O, M. The Klotho proteins in health and disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 27-44, jan. 2019.

LAGOUMTZI, S. M.; CHONDROGIANNI, N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 171, p. 169-183, ago. 2021.

MITTELBRUNN, M.; KROEMER, G. Hallmarks of T cell aging. **Nature Immunology**, v. 22, n. 6, p. 687-698, jun. 2021.

MURAKAMI, T.; INAGAKI, N.; KONDOH, H. Cellular senescence in diabetes mellitus: distinct senotherapeutic strategies for adipose tissue and pancreatic beta cells. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, n. 869414, abr. 2022.

MYLONAS, K. J. *et al.* Cellular senescence inhibits renal regeneration after injury in mice, with senolytic treatment promoting repair. **Science Translational Medicine**, v. 13, n. 582, eabb0203, fev. 2021.

PAEZ-RIBES, M. *et al.* Targeting senescent cells in translational medicine. **EMBO Molecular Medicine**, v. 11, n. 12, e10234, dez. 2019.

PALMER, A. K. *et al.* Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. **Aging Cell**, v. 18, n. 3, e12950, jun. 2019.

PAPAKONSTANTINOU, I.; TSIOUFIS, K.; KATSI, V. Shedding light on the mechanism of action of semaglutide. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 3, p. 14514-14541, mar. 2024.

RAFFAELE, M.; VINCIGUERRA, M. The costs and benefits of senolytics for human health. **The Lancet Healthy Longevity**, 2022.

REDGRAVE, R. E. *et al.* Senescent cardiomyocytes contribute to cardiac dysfunction following myocardial infarction. **npj Aging**, v. 9, n. 1, p. 15, jun. 2023.

ROUAULT, C. *et al.* Senescence-associated β-galactosidase in subcutaneous adipose tissue associates with altered glycaemic status and truncal fat in severe obesity. **Diabetology**, v. 64, n. 1, p. 240-254, jan. 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SAKERS, A. *et al.* Adipose-tissue plasticity in health and disease. **Cell**, v. 185, n. 3, p. 419-446, fev. 2022.

SAUL, D. *et al.* A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 4827, ago. 2022.

SHARMA, A. K. *et al.* The senolytic drug navitoclax (ABT-263) causes trabecular bone loss and impairs osteoprogenitor function in aged mice. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 354, jun. 2020.

SILVA, T. O. *et al.* Depletion of senescent cells alleviates obesity-related metabolic and cardiac disorders. **Molecular Metabolism**, v. 91, p. 102065, nov. 2024.

SODINI, S.; SUAREZ-ORTEGÓN, M. F. Senolytic Interventions for Type 2 Diabetes: Current Evidence and Future Directions. **Diabetology**, v. 6, n. 6, p. 48-62, 2025.

SPINELLI, R. *et al.* Increased cellular senescence in human metabolic disorders. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 7, e169922, abr. 2023.

SUDA, M. *et al.* Targeting cellular senescence and senolytics: novel interventions for age-related endocrine dysfunction. **Endocrine Reviews**, v. 45, n. 5, p. 655-675, out. 2024.

SUN, K.; LI, X.; SCHERER, P. E. Extracellular matrix (ECM) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives. **Comprehensive Physiology**, v. 13, n. 1, p. 4221-4245, jan. 2023.

WALASZCZYK, A. *et al.* Pharmacological clearance of senescent cells improves survival and recovery in aged mice following acute myocardial infarction. **Aging Cell**, v. 18, n. 3, e12945, jun. 2019.

WANG, L. *et al.* Targeting p21(Cip1) highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity. **Cell Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 75-89.e8, jan. 2022.

XU, M. *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. **Nature Medicine**, v. 24, n. 8, p. 1246-1256, ago. 2018.

ZHU, Y. *et al.* Orally-active, clinically-translatable senolytics restore α-Klotho in mice and humans. **EBioMedicine**, v. 77, p. 103912, mar. 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.