

# SENESCÊNCIA NOS SISTEMAS CORPORAIS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

Javanyr Frederico de Souza Júnior<sup>1</sup>  
Joanda Paolla Raimundo e Silva<sup>2</sup>

## RESUMO

O envelhecimento consiste em um processo de caráter natural e de aspecto multifatorial nos seres vivos, porém diversos sistemas corporais são seriamente acometidos, sendo necessário o entendimento celular e molecular das vias envolvidas na senescência, como: estresse oxidativo, encurtamento dos telômeros, parada do ciclo celular e autofagia para o desenvolvimento de estratégias que possam proporcionar mais qualidade de vida a população idosa. Desta forma, o presente trabalho visa investigar as disfunções que ocorrem nos principais sistemas corporais através das vias envolvidas nos processos de senescência a nível celular e molecular. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva onde reúne trabalhos publicados de 2018 a 2020, selecionados nas bases de dados Google Scholar, PubMed e ScienceDirect através dos descritores condizentes ao recorte temático na língua inglesa. De acordo com literatura levantada observou-se alterações predominantemente nos sistemas cardiovascular, nervoso, renal, imune e hepático em decorrência do processo de senescência celular, e apesar da fisiopatologia particular demonstrada em cada sistema, a origem dos eventos que ocasionam alterações estruturais e aumentam a prevalência de comorbidades possui os eventos relacionados a senescência celular como cerne. Uma das alternativas discutidas atualmente para interferir nestes processos são os fármacos senolíticos, cujos testes clínicos indicam relevante atividade sobre as células senescentes. Deste modo, pode-se concluir que o conhecimento molecular dos processos orgânicos envolvidos na senescência é imprescindível para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam proporcionar ao indivíduo idoso melhoria na sua qualidade de vida e bem estar.

**Palavras-chave:** Envelhecimento humano, Senescência celular, Fisiopatologia, Farmacologia.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo orgânico que ocorre de forma similar em todos os seres humanos. Dados oficiais da Organização Mundial de Saúde (OMS) afirmam que em 2050 haverá cerca de 2 bilhões de idosos (acima dos 60 anos) no mundo, deste modo, é necessário planejamento em vários âmbitos, para que estes envelhecessem com saúde e qualidade (FIGUEIRÓ, 2017; ROCHA, 2018).

De forma didática, pesquisadores em gerontologia dividem as categorias do envelhecimento em cronológica (contagem dos anos vividos a partir do nascimento), social (que está ligada diretamente à psique) e fisiológica (de acordo com os processos endógenos orgânicos). Salienta-se que ambas são um íntegro complexo do ser humano que, quando

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Uninassau de João Pessoa - PB, [javanyrjunior@gmail.com](mailto:javanyrjunior@gmail.com);

<sup>2</sup> Professora orientadora: Mestre, Universidade Federal da Paraíba - PB, [joandapaolla.1@gmail.com](mailto:joandapaolla.1@gmail.com).

analisado como um todo, refletem a própria sociedade na qual o indivíduo está inserido bem como toda a cadeia biológica relacionada (FIGUEIRÓ, 2017; ROCHA, 2018).

O envelhecimento fisiológico pode ser dividido em três estágios: primário (ocorrem processos intrínsecos e perda de homeostase), secundário ou patológico (onde além das mudanças naturais se manifestam doenças associadas ao estilo de vida) e terciário ou terminal (patologias dependentes da idade com acúmulo gerado pela condição em si). Esta tríade é moldada por vários fatores internos bem como externos ao organismo. No envelhecimento fisiológico ocorre a senescência celular, um processo de alterações bioquímicas, moleculares e estruturais, através de sinalizações específicas que como consequência gera dano celular, tecidual e sistêmico (FECHINE; TROMPIERI, 2012; OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

Este processo fisiológico culmina em envelhecimento sistêmico, causando uma defasagem orgânica principalmente a nível cardiovascular, nervoso, hormonal, imune, hepático e renal, fator agravante em pacientes com estilo de vida considerado não saudável, ocasionando um desequilíbrio no processo saúde-doença (MACENA; HERMANO; COSTA, 2018).

Na farmacoterapia o processo de senescência celular implica em alterações na fase farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção), devido ao desequilíbrio funcional ocasionado. Na farmacodinâmica, aumenta a probabilidade de efeitos colaterais, bem como dessensibilização e/ou extrusão de alvos farmacológicos (canais iônicos, proteínas, enzimas) quando comparada a outros grupos populacionais, estes processos associados à polifarmácia que é comum aos pacientes idosos implicam na necessidade do entendimento destes processos por parte dos profissionais de saúde para otimizar o tratamento farmacológico (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

As pesquisas para entendimento de como ocorre o processo de senescência a nível celular e molecular estão sendo realizadas para análise da deterioração dos tecidos e dos órgãos, desta forma, buscando estabelecer a relação com as características fenotípicas dos indivíduos e suas manifestações clínicas, passo primordial para desenvolvimento de fármacos no combate e/ou retardo de sinais e sintomas (MACENA; HERMANO; COSTA, 2018; ROCHA, 2018).

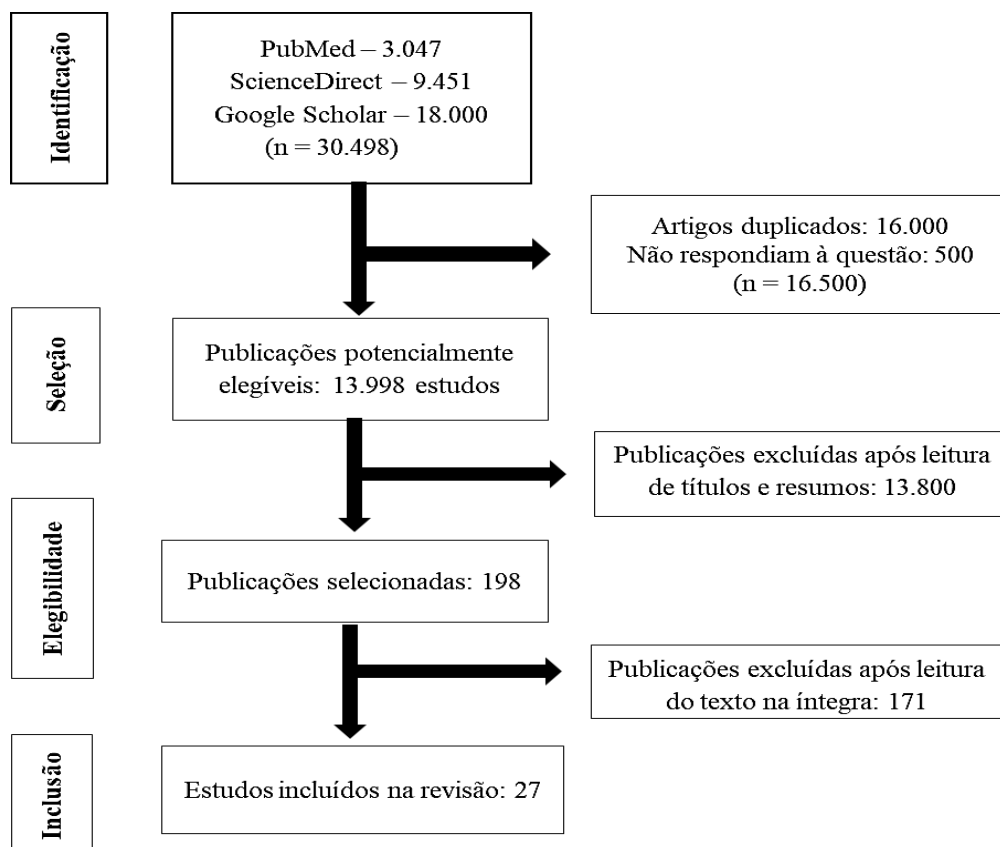
Diante este cenário o objetivo do trabalho é investigar os processos de senescência a nível celular e molecular, evidenciando as vias envolvidas nestes aspectos e também analisar como este processo interfere nos principais sistemas corporais.

## METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática. Para seleção das publicações a serem incluídas no trabalho, adotou-se como critérios de inclusão estudos primários na literatura internacional sobre senescência, aspectos biológicos no processo do envelhecimento e tratamento farmacológico, publicados no período de 2018 a 2020, no idioma inglês, excluindo-se capítulos de livros, citações, patentes e enciclopédias, seguindo a descrição das etapas dispostas na Figura 1.

Realizou-se busca nas bases de dados do Google Scholar, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed) e ScienceDirect, utilizando os descritores: “cellular senescence”, “immunosenescence”, “cardiovascular senescence”, “renal senescence”, “neural senescence”, “hepatic senescence” e “senolytic drugs”. Obtendo-se 30.498 estudos nas bases de dados pesquisadas e selecionando-se ao final 27 estudos que atenderam aos objetivos da pesquisa e aos critérios estabelecidos, sendo 13 na base de dados PubMed, 05 na base de dados Science Direct e 09 na base de dados Google Scholar.

**Figura 1.** Fluxo de informação acerca das etapas utilizadas para escolha dos artigos.



## REFERENCIAL TEÓRICO

### Senescência celular: Mecanismos gerais

O processo endógeno de senescência celular é uma execução irreversível e natural ocorrida nos organismos. Vários eventos estão envolvidos, como a parada replicativa do ciclo celular, resistência a apoptose, elevação da síntese de proteínas específicas, aumento de glicólise e oxidação ácida somado a uma geração abundante de espécies reativas de oxigênio (EROs) ocasionando estresse oxidativo, estes processos estão relacionados também a liberação de um fenótipo secretório associado à senescência (SASP). Em modelos experimentais com camundongos, por exemplo, as células senescentes expressavam aumento de p16<sup>Ink4a</sup> (uma proteína que diminui a divisão celular e retarda a progressão do ciclo celular), levando a entender que poderia haver uma ativação de um complexo proteico capaz de parar o ciclo celular e ativar outras vias que regulariam a apoptose e a inflamação. Esta proteína é uma das principais que se acumulam nos tecidos envelhecidos. A capacidade de autofagia ficou bastante evidente nestes animais envelhecidos, fazendo-se necessário atentar para outras alterações envolvidas neste evento (CORNELISSEN; OTSUKA, 2017; KIRKLAND; TCHKONIA, 2017).

Observa-se que há de igual forma neste processo uma inibição das proteínas-fatores de transcrição FOXO (*Forkhead Box* subgrupo O) responsáveis pela expressão e regulação da longevidade das células, juntamente com secreção de proteases como as metaloproteinases de matriz (MMPs). Esta atividade senescente também pode ser avaliada, através do indicador da senescência associada a  $\beta$ -galactosidase (SA- $\beta$ -GAL), uma isoforma da enzima beta-galactosidase (DODIG; CEPELAK; PAVIC, 2019; FLATT; PARTRIDGE, 2018).

Estes processos acabam por levar a deterioração nos sistemas cardiovascular (remodelamento vascular, aumento de pressão arterial), imunológico (inflamações contínuas com pouco recrutamento de células de defesa e baixa atividade de fatores imunes), danos renais e hepáticos (diminuição de filtração com aumento de diurese juntamente com a desregulação microssomal para biotransformação de xenobióticos e substâncias endógenas), neuronais (com diminuição de sinapses a atividades excitatórias e/ou inibitórias) dentre outros problemas (OLIVIERI et al., 2018).

## Vias acessórias associadas à senescência

### *Fenótipo secretório associado à senescência (SASP)*

O SASP é condicional à injúria celular e implica em secreção de citocinas, bradicininas, prostanóides, micro RNAs (miRNAs), padrões moleculares associados ao dano de proteínas (DAMPs), quimiocinas e proteases, fatores que causam disfunção celular como a ativina A, fatores hemostáticos como o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) que podem também danificar a matriz extracelular. Todas são liberadas mediante resposta de mutações oncogênicas, insultos metabólicos e sinais intra e extracelulares de dano e/ou perigo (KIRKLAND; TCHKONIA, 2017).

Para secreção do SASP a célula senescente ativa as vias pró-inflamatórias e apoptóticas do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e proteino-cinases ativadas por mitógenos (MAPKs) por estresse mantido pela liberação de interleucinas como a IL-1 $\alpha$ , IL-6 e IL-10, por exemplo. São vias bastante complexas para indução a nível celular e molecular, mas se sabe que a ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs), bem como as cinases receptoras acopladas a proteína G (GRKs) estão envolvidos neste processo, mediante a liberação endógena dos ligantes. Estes estão presentes em todos os sistemas do organismo humano, e diante das informações da comunidade científica estas alterações celulares ocorridas na senescência induzem ativação e/ou inibição deste complexo de receptores levando a respostas intracelulares de destruição e inativação dos mesmos (SANTOS-OTTE et al., 2019).

### *Parada do ciclo celular e danos teloméricos*

A parada de ciclo celular durante a senescência ocorre nas fases G1 ou G2/M (o que se chama de senescência replicativa). Já a senescência induzida por estresse leva ao acúmulo expressivo de injúrias, como dano ao DNA (por metilação, modificação das histonas, disfunção proteolítica ou proteostática, transcrição de chaperonas moleculares), disfunção mitocondrial e inflamação. O comprometimento causado ao DNA leva a ativação do complexo proteico de regulação da transcrição da divisão celular – p53/p21/p16<sup>ink4a</sup>/pRb – expressão de oncogene Ras, bem como a perda do gene supressor de tumor PTEN (AUNAN et al., 2016).

Existem também outros danos a nível nuclear, como o encurtamento dos telômeros (sequência nucleotídica repetitiva de bases localizadas nas extremidades dos cromossomos). A cada vez que uma célula somática se replica, os mesmos são degradados e a telomerase, enzima responsável por adicionar estas bases já não é ativa como antes. Esse desgaste leva a parada brusca da divisão celular, assim como ativação de vias de transdução pró-inflamatórias e pró-apoptóticas (SANTOS-OTTE et al., 2019).

#### *Estresse oxidativo e formação das espécies reativas de oxigênio (EROs)*

O EROs perfaz outro grande problema relacionado à maquinaria senolítica, via ativação da NADPH-Oxidase nas suas mais variadas isoformas (NOX1, NOX2, DOUX1, DOUX2 etc). Este complexo enzimático ligado à membrana celular recruta o óxido nítrico (NO) e modifica sua rota para produção destas, que, de forma expressiva nas células e tecidos leva ao estresse e danos mitocondriais com geração de apoptose. Estas podem ser radicais superóxidos ( $O_2^-$ ), peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), dentre outros (DODIG; CEPELAK; PAVIC, 2019).

Este quadro ocasiona uma elevação das EROs em relação às enzimas de caráter antioxidante, como a superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), hemeoxigenase-1 (HO-1), dentre outras. Este desbalanço acarreta em falha redox ativando a via pró-inflamatória do NF- $\kappa$ B com diminuição da expressão do fator de transcrição de enzimas antioxidantes, como o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf-2) levando a célula a processos autodestrutivos inevitáveis (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017).

Este cenário de eventos moleculares e celulares age diretamente nos tecidos e comprometem o funcionamento de diversos órgãos, interferindo diretamente na homeostase dos sistemas e prejudicando os processos de saúde no paciente idoso.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Há um consenso que os sistemas senescentes estão acompanhados do surgimento de patologias que podem se agravar conforme o estado de saúde do indivíduo. Embora todos os sistemas compartilhem das mesmas vias gerais de senescência celular (como estresse oxidativo, SASP, ILs, danos teloméricos, parada de ciclo celular e apoptose), cada um irá ativar seus mecanismos específicos levando a danos nos mesmos (CALCINOTTO et al.,



2019; KAUR; FARR, 2020). Desta forma, a Tabela 1 sintetiza as alterações e consequências em cada sistema causado pela senescência.

**Tabela 1.** Características da senescência nos sistemas corporais.

Sistema	Alterações estruturais	Mecanismos moleculares envolvidos	Comorbidades associadas	Epidemiologia	Referências
Cardio-vascular	Enrijecimento das artérias, espessamento das câmaras cardíacas, angiogênese.	Desacoplamento da eNOS, sinalização de PDGF, ICAM-1, VCAM-1 e TGF- $\beta$ , ativação de VEGF, aumento de Ang-II.	Hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, angina de peito, infarto agudo do miocárdio.	Atinge cerca de 20 milhões de idosos acima dos 65 anos.	Katsuumi et al. 2018; Shimizimu; Minamino, 2019; Smykiewicz et al, 2018; Ungvari et al, 2018.
Hepático	Hepatomegalia, fibrose hepática.	Inibição do HGF e VEGF, acúmulo de KCs, perda de HSCs e LSECs, maior expressão de GLUT2 e GLUT4.	Doença hepática gordurosa não alcoólica/esteatose hepática, cirrose hepática, doenças biliares.	Presente em cerca de 20% - 30% da população acima dos 65 anos	Huda et al. 2019; Hunt et al. 2019; Kaur; Farr, 2020; Stahl et al. 2018.
Imune	Regressão do timo e do baço, defasagem nos linfonodos e na medula óssea.	Déficit de BCs de memória e NKC, excesso de TCs (CD8 <sup>+</sup> , CD27, CD28), altos níveis de TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ , baixa produção de Igs, expressão de MCP-1 e reatividade dos PRRs (PAMPs e DAMPs).	Maior probabilidade de infecção por microrganismos patogênicos (bactérias, vírus, protozoários e fungos).	Suscetibilidade em indivíduos acima dos 65 anos – probabilidade unânime na população idosa.	Burton; Stolzing, 2018; Calcinotto et al. 2019; Goronzy; Weyand, 2019; Pawelec, 2018; Prata et al. 2019; Prieto; Baker, 2019.
Nervoso	Distrofia da microglia e astrócitos, desmielinização da bainha, perda de volume	Baixa expressão Tau e $\gamma$ H2AX, desregulação da via Wnt/ $\beta$ -catenina, aumento de E2F-1,	Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla, hipoperfusão cerebral, disfunção da	Afeta cerca de 100 milhões de indivíduos com idade acima dos 65 anos (2% a 3% da população).	Cohen; Torres, 2019; Kritsillis et al., 2018; Maciel-Barón et al.,

	cerebral e angiogênese vascular.	sinalização de FGF-2 e EGF.	barreira hematoencefálica, acidente vascular cerebral.		2018; Martínez-Cué; Rueda, 2020; Walton; Andersen, 2019.
Renal	Fibrose renal, atrofia tubular, hipertrofia renal.	Expressão de VEGF, FGF-1, TGF- $\beta$ , p16 <sup>ink4a</sup> e p27 <sup>kip1</sup> .	Insuficiência renal aguda e crônica, nefropatia, doença renal policística dominante, glomeruloesclerose, glomerulonefrite	Representa cerca de 13,4% dos casos em pessoas acima dos 65 anos.	Andrade et al. 2018; Docherty et al. 2019; Kaur; Farr, 2020; Knoppert et al. 2019; Valentijn et al. 2018.

Ang-II: angiotensina II; BCs: células B; DAMPs: padrões moleculares associados ao dano; E2F-1: fator de transcrição; EGF: fator de crescimento epidérmico; eNOS: sintase de óxido nítrico endotelial; FGF-1: fator de crescimento ácido de fibroblastos; FGF-2: fator básico de crescimento de fibroblastos; GLUT-2: transportador de glicose tipo 2; GLUT-4: transportador de glicose tipo 4; HGF: fator de crescimento hepático; HSCs: células estreladas hepáticas; ICAM-1: molécula de adesão intercelular tipo 1; IFN- $\gamma$ : citocina interferon gama; KCs: células de Küpffer; LSECs: células endoteliais sinusoidais hepáticas; MCP-1: proteína quimioatraente 1 de monócitos; NKCs: células natural killer; p16<sup>ink4a</sup>: proteína da divisão celular; p27<sup>kip1</sup>: inibidor de cinase 1B dependente de ciclina; PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos; PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas; PRRs: receptores de reconhecimento padrão; TCs: células T; TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformante beta; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; VCAM-1: proteína 1 de adesão celular vascular; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; Wnt/ $\beta$ -cat: via canônica de sinalização Wnt beta catenina;  $\gamma$ H2AX: membro da família das histonas H2AX.

De acordo com as informações levantadas e representadas na Tabela 1, infere-se que cada sistema em particular irá apresentar suas complexas e singulares deficiências, onde os mecanismos específicos de cada um levarão a mudanças morfofuncionais nos órgãos alvo incorrendo no surgimento das patologias associadas ao envelhecimento, corroborando assim, com os dados estatísticos acerca da prevalência das disfunções corporais no organismo senescente. Apesar de todos terem vias específicas em comum, algumas outras particulares serão ativadas ou inibidas levando à senescência de cada sistema incorrendo na maior suscetibilidade às patologias associadas à idade e culminando na perda da homeostase e consequente desequilíbrio no processo saúde-doença.

Sendo assim, é crucial o entendimento das vias envolvidas no processo geral da senescência e as vias específicas desta em cada sistema, pois este conhecimento é essencial para que surjam alternativas terapêuticas de caráter farmacológico capazes de agirem nas vias



pró-senescentes de cada um dos sistemas corporais, para que ferramentas terapêuticas adequadas sejam utilizadas para proporcionar qualidade de vida aos idosos (KAUR; FARR, 2020; MYRIANTHOPOULOS, 2018).

Uma das alternativas em estudo para tratamento destes processos senescentes são os fármacos senolíticos. Vários fármacos já são bons candidatos a serem chamados de senolíticos. Podemos citar o desatinib, quercetina, metformina, análogos da curcumina, a piperlongumina, o navitoclax, dentre outros. Muitos deles já se encontram em fases clínicas de estudo, como o desatinib, a metformina e a quercetina e outros em ensaios pré-clínicos, a exemplo do navitoclax e a piperlongumina (LI et al., 2019; SUN; COPPÉ; LAM, 2018).

O mecanismo de ação destes agentes senolíticos consiste em agir principalmente nas vias gerais da senescência celular (por inibição): proteínas cinases ativadas por mitógeno p38 (p38MAPK), diminuição de EROs/NOX, NF-κB, além das vias da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), proteínas alvo da família Bcl-2 e fosfoinositídeo 3-cinase/proteína cinase B ou Akt (PI3K/Akt/PKB). Todavia, como os estudos são bastante recentes, outros alvos farmacológicos são constantemente avaliados para tratamento experimental e, futuramente clínico. Portanto, pode-se compreender que esta nova classe de fármacos virá atender uma necessidade urgente de tratamento anti-senescência, agindo a nível celular e molecular neste processo, sua ação está intimamente ligada à promoção de saúde e geração de benefícios para os pacientes idosos (HICKSON at al., 2019; MYRIANTHOPOULOS, 2018).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nos dados levantados, evidenciou-se que a compreensão das vias celulares que estão envolvidas no processo de senescência, suas consequências e relação com as comorbidades que afetam os sistemas corporais são essenciais para a busca de soluções sejam farmacológicas ou não que possam proporcionar saúde e qualidade de vida à população em processo de envelhecimento.

Desta forma, é necessário que os profissionais de saúde procurem constante atualização embasada em evidências científicas para direcionar tratamento adequado para os problemas associados ao envelhecimento, os medicamentos senolíticos estão surgindo como uma ferramenta de suporte neste processo, porém esta classe por ser recente ainda está em

processo de validação clínica para comprovação dos seus benefícios no processo de senescência celular.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. J. P. O.; RIBEIRO, T. P.; MEDEIROS, I. A. Aging: Molecular pathways and implications on the cardiovascular system. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. p. 1-19, 2017.

ANDRADE, L. et al. Acute kidney injury as a condition of renal senescence. **Cell Transplantation**. p. 1-15, 2018.

AUNAN, J. R. et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. **British Journal of Surgery**. v. 103, p. e29-e46, 2016.

BURTON, D. G. A.; STOLZING, A. Cellular senescence: Immunosurveillance and future immunotherapy. **Ageing Research Reviews**. v. 43, p. 17-25, 2018.

CALCINOTTO, A. et al. Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. **Physiological Reviews**. v. 99, p. 1047-1078, 2019.

COHEN, J.; TORRES, C. Astrocyte senescence: Evidence and significance. **Ageing Cell**. v. 18, n. e12937, p. 1-14, 2019.

CORNELISSEN, G.; OTSUKA, K. Chronobiology of aging: A mini-review. **Gerontology**. v. 63, p. 118-128, 2017.

DOCHERTY, M. H. et al. Cellular senescence in the kidney. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 30, p. 1-11, 2019.

DODIG, S.; CEPELAK, I.; PAVIC, I. Hallmarks of senescence and aging. **Biochemia Medica**. v. 29, n. 3, p. 1-15, 2019.

FECHINE, B. R. A.; TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Inter Science Place**. v. 20, n. 1, 2012.

FIGUEIRÓ, P. R. **O envelhecer e a velhice: Considerações sobre uma clínica do envelhecimento**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Psicologia) – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2017.

FLATT, T.; PARTRIDGE, L. Horizons in the evolution of aging. **BMC Biology**. v. 16, n. 93, p. 1-13, 2018.

GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Mechanisms underlying T cell ageing. **Nature Reviews**. p. 1-11, 2019.

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

HUDA, N. et al. Hepatic senescence, the good and the bad. **World Journal of Gastroenterology**. v. 25, n. 34, p. 5069-5081, 2019.

HUNT, N. J. et al. Hallmarks of aging in the liver. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. v. 17, p. 1151-1161, 2019.

KATSUUMI, G. et al. Vascular senescence in cardiovascular and metabolic diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**. v. 5, p. 1-13, 2018.

KAUR, J.; FARR, J. N. Cellular senescence in age-related disorders. **Translational Research**. p. 1-21, 2020.

KIRKLAND, J. L.; TCHKONIA, T. Cellular Senescence: A translational perspective. **EbioMedicine**. v. 21, p. 21-28, 2017.

KNOPPERT, S. N. et al. Cellular senescence and the kidney: Potential therapeutic targets and tools. **Frontiers in Pharmacology**. v. 10, p. 1-18, 2019.

KRITSILIS, M. et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 19, n. 2937, p. 1-37, 2018.

LI, W. et al. Emerging senolytic agents derived from natural products. **Mechanisms of Ageing and Development**. v. 181, p. 1-6, 2019.

MACENA, W. G.; HERMANO, L. O.; COSTA, T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum**. v. 27, p. 223-236, 2018.

MACIEL-BARÓN, L. A. Et al. Cellular senescence, neurological function, and redox state. **Antioxidants & Redox Signaling**. v. 28, n. 18, p. 1704-1723, 2018.

MARTÍNEZ-CUÉ, C.; RUEDA, N. Cellular senescence in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. v. 14, p. 1-22, 2020.

MYRIANTHOPOULOS, V. The emerging field of senotherapeutic drugs. **Future Medicine Chemistry**. v. 10, n. 20, p. 2369-2372, 2018.

OLIVEIRA, H. S. B.; CORRADI, M. L. G. Aspectos farmacológicos do idoso: Uma revisão integrativa de literatura. **Revista de Medicina**. v. 97, n. 2, p. 165-176, 2018.

OLIVIERI, F. et al. Cellular senescence and inflammaging in age-related diseases. **Mediators of Inflammation**. p. 1-6, 2018.

PAWELEC, G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? **Experimental Gerontology**. v. 105, p. 4-9, 2018.

PRATA, L. G. P. L. et al. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. **Seminars in Immunology**. v. 40, p. 1-15, 2019.

PRIETO, L. I.; BAKER, D. J. Cellular senescence and the immune system in cancer. **Gerontology**. p. 1-8, 2019.

ROCHA, J. A. O envelhecimento humano e seus aspectos psicossociais. **Revista Farol**. v. 6, n. 6, p. 77-89, 2018.

SANTOS-OTTE, P. et al. G protein-coupled receptor systems and their role in cellular senescence. **Computational and Structural Biotechnology Journal**. v. 17, p. 1265-1277, 2019.

SHIMIZU, I.; MINAMINO, T. Cellular senescence in cardiac diseases. **Journal of Cardiology**. v. 74, p. 313-319, 2019.

SMYKIEWICZ, P. et al. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. **Mechanisms of Ageing and Development**. v. 175, p. 35-45, 2018.

STAHL, E. C. et al. Macrophages in the aging liver and age-related liver disease. **Frontiers in Immunology**. v. 9, p. 1-13, 2018.

SUN, Y.; COPPÉ, J. P.; LAM, E. W. F. Cellular senescence: The sought or the unwanted?. **Trends in Molecular Medicine**. v. 1373, p. 1-15, 2018.

UNGVARI, Z. et al. Mechanisms of vascular aging. **Circulation Research**. p. 849-867, 2018.

VALENTIJN, F. A. et al. Cellular senescence in the aging and diseased kidney. **Journal of Cell Communication and Signaling**. v. 12, n. 1, p. 69-82, 2018.

WALTON, C. C.; ANDERSEN, J. K. Unknown fates of (brain) oxidation or UFO: Encounters with neuronal senescence. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 134, p. 695-701, 2019.