



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BRENDA KATIUCIA QUINTINO GUEDES CARDOSO

**MECANISMOS QUE RELACIONAM RESTRIÇÃO CALÓRICA,
TEMPERATURA CORPORAL E SAÚDE**

BRASÍLIA, 2023

BRENDA KATIUCIA QUINTINO GUEDES CARDOSO

**MECANISMOS QUE RELACIONAM RESTRIÇÃO CALÓRICA,
TEMPERATURA CORPORAL E SAÚDE**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

Co-orientadora: Gabriela Luna Soares de Sousa

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Km

Katiucia Quintino Guedes Cardoso, Brenda
MECANISMOS QUE RELACIONAM RESTRIÇÃO CALÓRICA, TEMPERATURA
CORPORAL E SAÚDE / Brenda Katiucia Quintino Guedes Cardoso;
orientador Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza; co-orientador
Gabriela Luna Soares de Sousa. -- Brasília, 2023.
47 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Restrição calórica. 2. Longevidade. 3. Temperatura
corporal. 4. Saúde. I. Hiratsuka Veiga de Souza, Fabiane,
orient. II. Luna Soares de Sousa, Gabriela, co-orient. III.
Titulo.

BRENDA KATIUCIA QUINTINO GUEDES CARDOSO

**MECANISMOS QUE RELACIONAM RESTRIÇÃO CALÓRICA,
TEMPERATURA CORPORAL E SAÚDE**

BANCA EXAMINADORA

Fabiane R. V. de Souza

Orientadora: Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza
(Professora da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia)

Tatiana Ramos

Profa. Dra. Tatiana Ramos Lavich
(Professora da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia)

Natália C. Guimarães

Dra. Natália Carvalho Guimarães
(Farmacêutica/Bioquímica do laboratório Sabin)

BRASÍLIA, 2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que se fez presente em cada detalhe, nos dias de dificuldade me presenteando com fé e nos de alegria com gratidão. Percorrer esse caminho sem ele não seria possível.

À Universidade de Brasília e a todos que compartilharam desta caminhada comigo: professores, servidores, colegas e amigos.

À minha orientadora Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza, que se disponibilizou por numerosas vezes a contribuir com a minha vida profissional, sendo sempre dedicada, prestativa e paciente.

À minha co-orientadora Gabriela Luna Soares de Sousa, sempre colaborativa e solícita ao transmitir seus conhecimentos.

Aos membros da minha banca, Dra. Tatiana Ramos Lavich e Dra. Natália Carvalho Guimarães, por aceitarem o convite feito a elas com grande admiração.

Aos meus pais, Mércia e Doriedson, que me incentivaram da melhor maneira que podiam. Às minhas irmãs, Michele e Chaiene, que partilharam tantos momentos comigo e forneceram o suporte emocional necessário para a minha formação.

À Sara, que além da minha dupla de faculdade se tornou uma amiga. Ao meu grupo Sara, Josiane, Lorryne e Lucas tenho um agradecimento especial por partilharem o dia a dia comigo. Essa frase, de um autor desconhecido, com eles fizeram todo sentido “sozinhos vencemos às vezes, mas em equipe podemos ganhar constantemente!”, por isso, sou imensamente grata a vocês que geraram diversas vitórias que eu não ganharia sozinha e me proporcionaram boas memórias, espero que jamais esquecidas.

Sou grata aos meus amigos de Arinos-MG, que mesmo longe se fizeram próximos. Ao Leonardo, um amigo que compartilha comigo 9 anos de amizade e 5 anos residindo juntos. À Ríllary, uma amiga de longa data que contribuiu sendo uma das quatro revisoras do meu projeto final.

Agradeço também ao meu namorado Daniel pelo companheirismo, fé nos meus sonhos e calma em dias difíceis da vida acadêmica.

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a conquistar o título de Bacharela em Farmácia.

Ninguém ignora tudo.
Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa.
Todos nós ignoramos alguma coisa.
Por isso aprendemos sempre.
(Paulo Freire)

RESUMO

A restrição calórica (RC) é a diminuição da ingestão de calorias entre 10% e 40%, sem desnutrição. Evidências indicam que a RC promove redução da temperatura corpórea o que contribui para o aumento da longevidade. O objetivo deste estudo foi investigar a RC e sua relação com a temperatura corporal, observando os impactos na saúde e longevidade. Foi realizada uma revisão integrativa que incluiu artigos em inglês, publicados nos últimos 10 anos na base de dados PubMed, selecionados em agosto de 2022, correspondendo a estratégia de busca Caloric Restriction OR Calorie Restriction AND Temperature AND Longevity, contendo onze artigos analisados e incluídos. Foram verificadas alterações em muitas vias metabólicas, em diferentes proporções e tempos de RC. Os benefícios da RC foram experimentalmente comprovados, sendo possível identificar seus efeitos benéficos agudos em aproximadamente 24 horas, mas para a longevidade os benefícios ocorreram em RC iniciada em jovens ou na meia-idade com duração crônica. Dois artigos avaliaram que houve melhora da longevidade sob RC e seis consideraram que ocorreu redução na temperatura corporal, principal mecanismo de prolongamento da expectativa de vida em roedores. Os dados sugerem que a RC prolonga a expectativa de vida e que a redução da temperatura corporal é um dos mecanismos envolvidos.

Palavras Chave: Restrição calórica; Longevidade; Temperatura corporal; Saúde.

ABSTRACT

The caloric restriction (CR) is the decrease in calorie intake between 10% and 40%, without malnutrition. Evidence indicates that CR promotes a reduction in body temperature, which contributes to increased longevity. The aim of this study was to investigate CR and its relationship with body temperature, observing the impacts on health and longevity. An integrative review was performed that included articles in English, published in the last 10 years in the PubMed database, selected in August 2022, corresponding to the search strategy Caloric Restriction OR Calorie Restriction AND Temperature AND Longevity, containing eleven articles analyzed and included. Alterations were verified in many metabolic pathways, in different proportions and times of CR. The benefits of CR were experimentally proven, making it possible to identify its acute beneficial effects in approximately 24 hours, but for longevity, the benefits occurred in CR started in young or middle age with chronic duration. Two articles evaluated that there was an improvement in longevity under CR and six considered that there was a reduction in body temperature, the main mechanism for extending life expectancy in rodents. The data suggest that CR prolongs life expectancy and that the reduction in body temperature is one of the mechanisms involved.

Keywords: Caloric restriction; Longevity; Body temperature; Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Regulação da Tc pela região pré-óptica do hipotálamo anterior.....	16
Figura 2. Síntese de calor e papel da UCP1.....	17
Figura 3. Mecanismos.....	21
Figura 4a. Acrônimo PICO utilizado para a definição da pergunta de pesquisa.....	24
Figura 4b. Diagrama dos resultados da estratégia de busca.....	25
Figura 5. Correspondência da quantidade de artigos incluídos e analisados ao ano.....	34
Figura 6. Análise da longevidade sob RC.....	35
Figura 7. Análise da Tc sob RC.....	35
Quadro 1. Características dos estudos incluídos na revisão integrativa.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL - ad libitum

ARC - núcleo arqueado do hipotálamo

DEE - gasto energético diário

DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica

EUA - Estados Unidos da América

FC - frequência cardíaca

GH - hormônio do crescimento

Iba1 - molécula 1 do adaptador de ligação ao cálcio ionizado

IGF - fator de crescimento semelhante à insulina

IGF1 - fator de crescimento semelhante à insulina 1

IGF-1R - receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1

IMC - índice de massa corporal

LeuEnk - leucina encefalina

L-NAME - NG-nitro-L-arginina metil éster

LPS - lipopolissacarídeo

MA - atividade motora

MetEnk - metionina encefalina

NO - óxido nítrico

NOS - óxido nítrico sintase

NPY - neuropeptídeo Y

PICO - P= população/paciente; I= intervenção; C= comparação; O= desfecho

RC - restrição calórica

RMR - taxa metabólica de repouso

ROS - espécies reativas de oxigênio

SFO - órgão subfornical

SNAS - sistema nervoso autônomo simpático

SNC - sistema nervoso central

TAM - tecido adiposo marrom

TCA - ciclo do ácido tricarboxílico

Tc - temperatura corporal

TNF- α - fator de necrose tumoral- α

TSH - hormônio tireoestimulante

T3 - triiodotironina

UCP1 - proteína desacopladora 1

VMH - núcleo ventromedial do hipotálamo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 RC.....	14
2.2 RELEVÂNCIA DA RC PARA O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS.....	14
2.3 CONTROLE HIPOTALÂMICO E CEREBELAR DA FOME E TERMOGÊNESE..	15
2.4 TC E EXPECTATIVA DE VIDA.....	18
2.5 TERMONEUTRALIDADE.....	19
2.6 MECANISMOS EM RC.....	20
3 JUSTIFICATIVA.....	22
4 OBJETIVOS.....	23
4.1 OBJETIVO GERAL.....	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
5 METODOLOGIA.....	24
6 RESULTADOS.....	26
7 DISCUSSÃO.....	40
8 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A restrição calórica (RC) é a diminuição da ingestão de calorias entre 10% e 40%, não objetivando provocar desnutrição (MATTISON et al., 2012; MOST e REDMAN, 2020). É empregada com o objetivo de entender os mecanismos de doenças análogas à idade, aumentar a expectativa de vida, retardar e prevenir algumas doenças crônicas em diferentes modelos animais e em humanos (MATTISON et al., 2012; SPADARO et al., 2022).

Os benefícios da RC são percebidos em roedores quando a RC começa em jovens ou na meia-idade, sendo mantida ao longo da vida. Quando é iniciada tardiamente o impacto é gradativamente menor. Sabe-se que a redução calórica com o objetivo de aumentar a duração e a qualidade de vida é praticada há mais de 500 anos e experimentos que garantem o sucesso da RC em animais têm sido realizados nos últimos 100 anos (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011).

Por meio da RC ocorrem adaptações metabólicas benéficas, que mantêm o organismo saudável por maior tempo, proporcionando um aumento da longevidade entre muitas espécies, desde organismos unicelulares até mamíferos (GUIJAS et al., 2020; MAIR e DILLIN, 2008). Anderson e colaboradores (2009) consideram que para maior alcance dos benefícios é ideal que ocorra RC entre 20% e 40% nos animais, sem ocasionar desnutrição.

Como resultado do metabolismo, o corpo humano produz calor, formado de maneira compatível com a vida por meio da regulação da temperatura corporal (T_c). O metabolismo é a principal fonte de calor endógena do corpo, quando há excedente de calor ele é transferido para o ambiente por meio da termorregulação, a qual em indivíduos saudáveis só permite variações pequenas de temperatura, em torno de $0,6^{\circ}\text{C}$ (GOMEZ, 2014). Assim, a termorregulação é responsável por impedir grandes variações de T_c humana, mantendo em torno de 37°C (PROTSIV et al., 2020; TANSEY e JOHNSON, 2015). O equilíbrio energético influencia a expectativa de vida e o envelhecimento, esse equilíbrio é dependente da alimentação. Em RC há um gasto energético maior que a ingestão alimentar (HILL; LATIFF; DIGIROLAMO, 1985). Fisiologicamente o organismo responde a RC com queda na taxa metabólica (SOHAL e WEINDRUCH, 1996), perda de peso (AYDIN e GORDON, 2013; RAVUSSIN et al.,

2015), redução da Tc (RIKKE et al., 2003; SWOAP e GUTILLA, 2009), redução da atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) no tecido adiposo marrom (TAM), gerando redução na síntese de calor (YOUNG e LANDSBERG, 1997) e ainda, ocorre redução na frequência cardíaca e pressão arterial em ratos (YOUNG; MULLEN; LANDSBERG, 1978). Esse processo de queda da taxa metabólica é indicativo de consequente redução na Tc (CARRILLO e FLOURIS, 2011). A Tc é um marcador da taxa metabólica que fornece estrutura para entender as mudanças na saúde e na longevidade humana (PROTSIV et al., 2020). Masoro (2005) acredita que a RC aumenta a expectativa de vida, mas discorda que a taxa metabólica seja reduzida tendo em vista que até 2005 não houve comprovação experimental sobre isso. Para Zhao et al. (2022), anos depois ainda faltam esclarecimentos sobre as relações entre taxa metabólica, Tc, composição corporal e envelhecimento, mas considera que a taxa metabólica e a Tc costumam ter relação direta, ou seja, se a taxa metabólica for reduzida, a Tc diminui e, se a taxa metabólica for aumentada, a Tc frequentemente aumenta.

De acordo com Guijas e colaboradores (2020), evidências indicam que, durante a RC há redução da Tc, que é responsável por mediar os efeitos benéficos de saúde e longevidade. Além da RC aumentar o tempo de vida, tem efeitos benéficos em modelos experimentais de câncer, diabetes e nas doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Para Gillette-Guyonnet e Vellas (2008), a RC reduz danos aos neurônios desenvolvidos pela idade e o estresse oxidativo no cérebro, esse estresse é causado pelo desequilíbrio entre a síntese de oxidantes e a proteção antioxidante. A Tc atua no processo de envelhecimento por meio da desnaturação de proteínas e colágeno, quando reduzida, ainda que modestamente, tem efeitos antienvhecimento e, quando elevada, acelera o envelhecimento por meio de danos moleculares (CONTI, 2008; RIKKE e JOHNSON, 2004). Homens e mulheres em RC longa de 6 anos, apresentam redução de Tc média durante 24 horas de aproximadamente 0,2°C, valor pequeno, mas significativo (SOARE et al., 2011).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RC

Em 1996, já buscava-se entender os mecanismos que fazem a RC reduzir a Tc. Os primeiros autores a investigar o tema verificaram que a diminuição da Tc é um mecanismo desencadeado durante a RC com o intuito de conservar energia (LANE et al., 1996). A redução da Tc ocorre possivelmente como uma resposta da evolução, que gera adaptação na redução do gasto energético em situações de escassez de nutrientes, até que eles sejam restabelecidos (ABREU-VIEIRA et al., 2015; SWOAP e GUTILLA, 2009). A teoria do soma descartável, relacionada ao envelhecimento, também sugere que a RC é uma resposta evolutiva de proteção com a finalidade de que os animais sobrevivessem a períodos de escassez de alimentos (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011), como consequência ganha-se maior tempo de vida (CONTI et al., 2006). Existe uma relação linear entre RC e tempo de vida em camundongos, constatou-se que reduzindo a alimentação, aumenta-se a expectativa de vida (DEROUS et al., 2016; GREEN et al., 2021). Em humanos, RC média de 12% durante 2 anos reduziu marcadores típicos de risco de doenças relacionadas à idade, tais como diminuição do colesterol, da pressão arterial e aumento na sensibilidade a insulina (KRAUS et al., 2019).

2.2 RELEVÂNCIA DA RC PARA O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

É importante conhecer os mecanismos que concebem os efeitos vantajosos da RC. Por meio dessa elucidação é possível abrir caminhos para a descoberta de novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças e de terapias antienvhecimento (O'FLANAGAN et al., 2017; VERA et al., 2013; TESTA et al., 2014). Estudos em andamento buscam entender se a RC poderá ser uma alternativa de prevenção ou tratamento de distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer (GILLETTE-GUYONNET e VELLAS, 2008, YANG e ZHANG, 2020; CHU et al., 2022).

Humanos em RC por tempo extenso apresentam efeitos indesejáveis como fome duradoura, Tc reduzida, que origina uma sensação de frio e redução de libido, efeitos semelhantes aos que ocorrem em animais (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011).

Compreender melhor as vias relacionadas aos efeitos da redução da Tc na longevidade pode resultar em benefícios para tratamentos farmacológicos visando patologias relacionadas à idade (MAIR e DILLIN, 2008).

Recentemente, fármacos classificados como miméticos de RC ganharam interesse do público e da comunidade científica como candidatos promissores que simulam alguns dos inúmeros efeitos induzidos pela RC. É importante ressaltar que muitos desses candidatos, como por exemplo, resveratrol, curcumina e quercetina ativam a autofagia, prolongam a vida e o tempo de saúde em diferentes modelos experimentais e melhoram diversos sintomas de doenças como a diabetes, obesidade e os distúrbios cardiovasculares, sem a necessidade de cortar calorias (HOFER et al., 2021). No entanto, ainda não está claro como essas substâncias bioativas contribuem para os benefícios de saúde. A busca por princípios ativos que tenham os mesmos efeitos positivos da RC, porém com menos efeitos indesejáveis é contínua (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011).

2.3 CONTROLE HIPOTALÂMICO E CEREBELAR DA FOME E TERMOGÊNESE

O hipotálamo é a principal região do sistema nervoso central (SNC) responsável por regular a fome e a Tc em humanos e camundongos. Especificamente, a região pré-óptica no hipotálamo anterior contém neurônios termossensíveis ao calor e ao frio, que conforme a temperatura são ativados ou inibidos (Figura 1). Em ambientes frios, neurônios sensíveis ao calor são menos disparados e é aumentado o disparo de neurônios sensíveis ao frio. Em contrapartida, em ambientes quentes, o disparo de neurônios sensíveis ao calor é aumentado e o disparo de neurônios sensíveis ao frio diminuído. Essas diferenças nas taxas de disparo dos neurônios ativam vias efetoras sob o controle do SNAS, para a produção e retenção ou para a dissipação do calor, a fim de manter a Tc estável. A região pré-óptica recebe as informações de temperatura detectadas por termorreceptores que estão nas partes periféricas e centrais do corpo (CANNON e NEDERGAARD, 2004; GUIJAS, et al., 2020; LIM; BYRNE; LEE, 2008; MORRISON; NAKAMURA; MADDEN, 2008; OGOINA, 2011; ROMANOVSKY, 2007; ZAMPRONIO; SOARES; SOUZA, 2015).

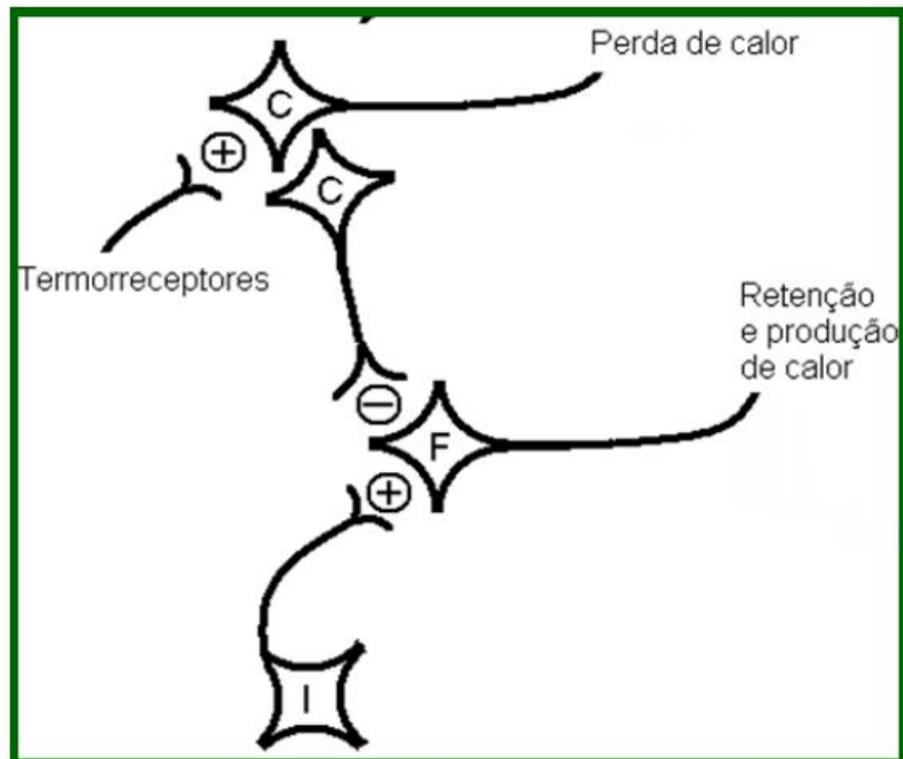


Figura 1: Regulação da Tc pela região pré-óptica do hipotálamo anterior. C: neurônios termossensíveis ao calor; F: neurônios termossensíveis ao frio; I: neurônios insensíveis às variações de temperatura. (+) estimulação; (-) inibição. Adaptado de: BOULANT, 2000.

A termogênese adaptativa é regulada pelo SNAS, esse sistema influencia a produção de calor no TAM quando o organismo precisa de calor extra. Isso ocorre por meio da ação da proteína desacopladora 1 (UCP1), que se localiza na membrana mitocondrial interna do adipócito marrom e atua como um canal de prótons, descarregando a energia gerada pelo acúmulo de prótons no espaço intermembranoso das mitocôndrias durante as reações oxidativas da cadeia respiratória. Essa ação desvia esses prótons do complexo ATP sintase e impede a síntese de ATP, permitindo que a energia estocada na mitocôndria se dissipe na forma de calor (Figura 2).

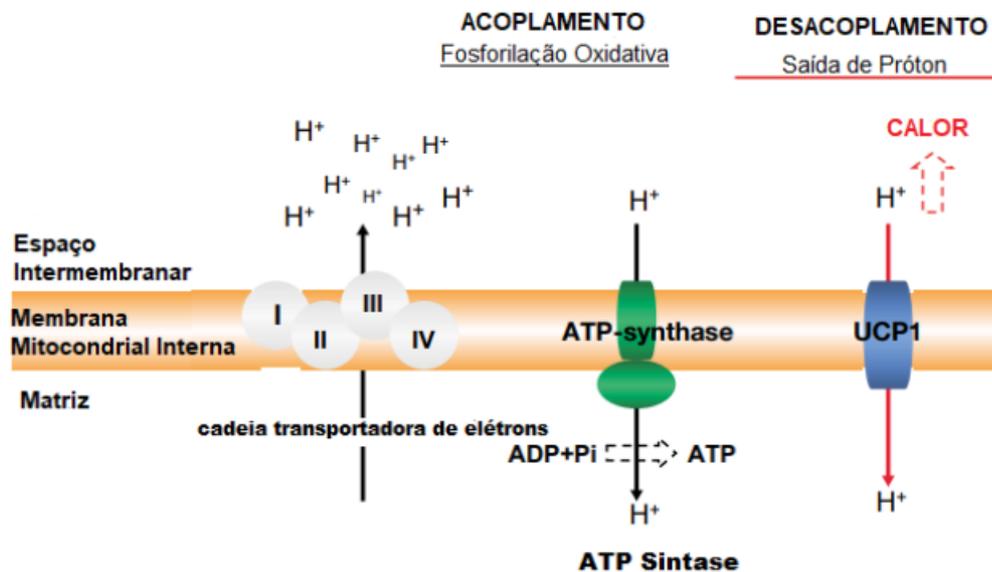


Figura 2. Síntese de calor e papel da UCP1.

Adaptado de: BRONDANI et al., 2012.

O TAM é a fonte de calor mais importante em recém nascidos humanos e roedores. Em adultos, acreditava-se que esse tecido não teria nenhuma relevância fisiológica, entretanto, evidências obtidas nos últimos 15 anos sugerem que o TAM está presente e ativo em humanos adultos, e sua presença e atividade estão inversamente associadas à adiposidade e aos índices da síndrome metabólica (CELLI, 2009). Além do TAM, o SNAS afeta a Tc estimulando a produção de calor nos músculos esqueléticos e fígado, e evitando a perda de calor ao regular a vasoconstrição periférica (BARTFAI e CONTI, 2012; CANNON e NEDERGAARD, 2004).

A insulina e a leptina são consideradas moduladoras da fome, a insulina inibe a fome mais instantaneamente, enquanto a leptina inibe a fome de maneira mais forte, porém tardia. No hipotálamo, a insulina e a leptina ativam proteínas em vias semelhantes. A insulina modula a ação hipotalâmica da leptina e ambas interagem desempenhando efeitos complementares (VELLOSO, 2006).

O cerebelo tem intensas conexões com o hipotálamo e também desempenha papel na regulação nutricional e nas respostas fisiológicas e comportamentais à RC

(MAHLER et al., 1993; ONAT e CAVDAR, 2003). Ele é mais associado ao controle motor (BAUMANN et al., 2015), mas apresenta um papel no comportamento alimentar de camundongos submetidos a RC (MITCHELL et al., 2016).

2.4 Tc E EXPECTATIVA DE VIDA

Com a projeção para o aumento de expectativa de vida até 2030, em 35 países de alta renda, em homens e mulheres (KONTIS et al., 2017), torna-se importante entender o impacto que a Tc desempenha na sobrevivência, uma vez que existe associação entre Tc e envelhecimento (BOURG et al., 2005). Conforme Protsiv e colaboradores (2020), em estudo avaliando ao longo de 157 anos percebeu-se que a Tc diminuiu ao longo do tempo de vida cerca de $0,03^{\circ}\text{C}$ por década de nascimento ao analisar dados de 677.423 medições de Tc humana.

Os efeitos da redução da Tc na longevidade são mediados por efeitos termodinâmicos e ainda por vias bioquímicas e genéticas, conforme descrito para diversas espécies como mosca (LOEB e NORTHROP, 1916), peixe (WALFORD e LIU, 1965), camundongo (CONTI et al., 2006), dentre outras (CONTI e HANSEN, 2013). Contudo, é limitado o que se sabe sobre as vias genéticas que regulam a resposta da RC e se são mantidas entre as espécies (MAIR e DILLIN, 2008). Quando a Tc está reduzida é associada ao aumento de tempo de vida em humanos. Um estudo do Baltimore Longitudinal Study of Aging verificou que humanos com Tc mais baixas no início do estudo vivem mais tempo do que os que têm Tc mais altas (ROTH et al., 2002).

Em contrapartida, em um estudo foi observado que camundongos transgênicos com Tc reduzida têm extensão da expectativa de vida sem depender da RC. Assim, a redução da Tc não é uma consequência exclusiva da exposição à RC, podendo ocorrer em diversas situações, mas quando há redução de Tc relacionada à RC observa-se que são gerados benefícios como o aumento da expectativa de vida. Os achados sugerem que a redução da Tc durante a RC ou sem RC colaboram para efeitos benéficos na longevidade e, ainda, que as moléculas e as vias que modulam a Tc e a ingestão calórica podem ser capazes de regular o envelhecimento (BARTFAI e CONTI, 2012; CONTI et al., 2006).

2.5 TERMONEUTRALIDADE

A termoneutralidade é definida como o estado metabólico de um organismo em uma temperatura ambiente na qual ele não precisa gerar ou perder calor (GORDON, 2012). Em humanos, a faixa termoneutra situa-se entre 28°C e 30°C (PALLUBINSKY; SCHELLEN; LICHTENBELT, 2019), assim como os camundongos se encontram em termoneutralidade a 30°C (GUIJAS et al., 2020). Os endotérmicos permanecem a maior parte do tempo em zona termoneutra e fazem isso por meio de termorregulação comportamental, em humanos por meio de vestimentas ou por regular a temperatura ambiente, já em camundongos por meio de se enterrarem ou de se alojar se agrupando (GUIJAS et al., 2020). Há também a termorregulação por meio de fatores fisiológicos, tais como piloereção, tremores, sudorese e vasodilatação (ZAMPRONIO; SOARES; SOUZA, 2015).

Sabe-se que a RC aumenta a longevidade entre as espécies. Em camundongos, esses efeitos benéficos são parcialmente mediados pela redução da T_c central que ocorre durante a RC. Interessantemente, os efeitos favoráveis da RC são mitigados pela elevação da temperatura ambiente em 20°C a 23°C e a termoneutralidade em 30°C, uma condição na qual a hipotermia é atenuada. Por mais que a termoneutralidade seja comum aos camundongos, quando eles são alojados a temperatura de termoneutralidade, em homeostase metabólica e se alimentando de forma habitual, sofrem com o aumento da inflamação e patologias como a aterosclerose e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (DICKSON, 2017; MAIR e DILLIN, 2008; TIAN et al., 2016).

Assim, por mais que a redução da T_c seja capaz de gerar efeitos positivos, esses efeitos são dependentes da temperatura ambiente, de maneira que, quando essa temperatura é alterada de 22°C para 30°C, os benefícios oriundos da RC são reduzidos em camundongos (GUIJAS et al., 2020). Em oscilações térmicas, alguns animais podem aumentar sua tolerância a diferentes temperaturas e reduzir sua capacidade de resposta metabólica (CHEN e STILLMAN, 2012).

2.6 MECANISMOS EM RC

Existem numerosas hipóteses sobre os mecanismos envolvendo diferentes vias e metabólitos durante a RC. Foi comprovado experimentalmente em camundongos que a ativação da síntese do óxido nítrico (NO) é necessária para ocorrência de hipotermia, durante RC a 22°C (GUIJAS et al., 2020), bem como a redução da sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R) é um dos mecanismos pelos quais a RC deixa a Tc mais baixa e prolonga a vida (CINTRON-COLON et al., 2017).

Possivelmente, a triiodotironina (T3) é uma das reguladoras da Tc em RC de longo prazo em humanos, já que a redução de níveis séricos de T3 pode levar a queda da Tc e da taxa metabólica (SOARE et al., 2011). Pode existir também um papel hormonal da insulina, do hormônio do crescimento (GH) e do hormônio tireoestimulante (TSH) envolvidos no mecanismo modulador da Tc (KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015), concordando com Masternak e colaboradores (2009) que acredita que a insulina possivelmente está envolvida no mecanismo de longevidade de animais resistentes ao GH sob RC.

Em RC, a queda da taxa metabólica e consequente queda na Tc também é um mecanismo proposto. Outro possível mecanismo é que a redução na Tc causa queda na síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo possivelmente isso o que fornece maior tempo de vida (CONTI, 2008). Supostamente a resposta à RC relacionada a longevidade envolve principalmente o sistema neuroendócrino (KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015; WALFORD e SPINDLER, 1997) e, ainda, existe a possibilidade do sistema imunológico estar atrelado aos mecanismos de RC (RADLER et al., 2015). É possível que uma Tc reduzida gere longevidade por meio da utilização de diversas vias metabólicas que limitam a autoimunidade no envelhecimento (RIKKE e JOHNSON, 2004). Os níveis de leucina encefalina (LeuEnk) e metionina encefalina (MetEnk) aumentam em camundongos hipotérmicos sob RC a 22°C, sendo boas candidatas à modulador da Tc em RC (GUIJAS et al., 2020) (Figura 3).

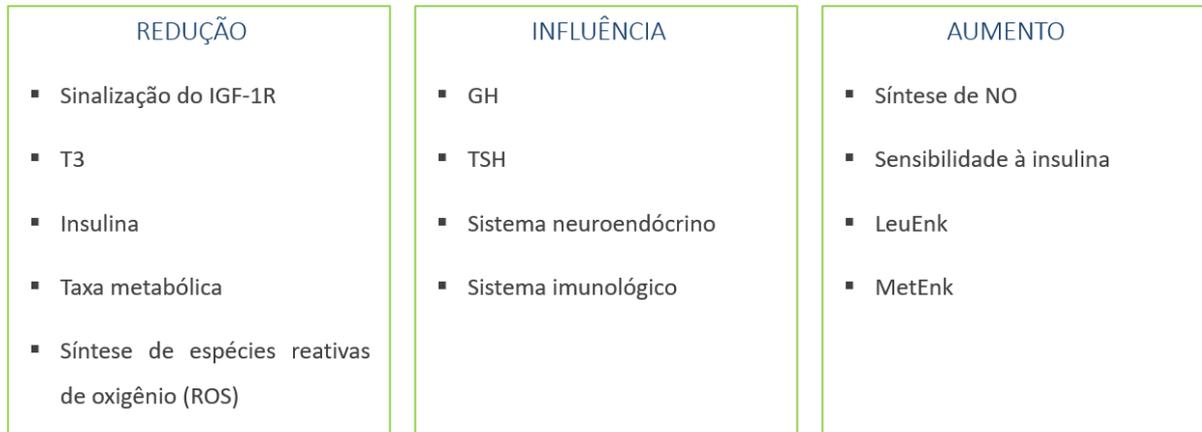


Figura 3. Mecanismos.

Fonte: autoria própria

3 JUSTIFICATIVA

É evidenciado que a RC desempenha papel na saúde e na longevidade (GREEN et al., 2021). Estudos demonstram os benefícios da RC em humanos (SOARE et al., 2011; SPADARO et al., 2022), macacos rhesus (MATTISON et al., 2017), camundongos (DEROUS et al., 2016; RIKKE et al., 2003; CONTI et al., 2006), ratos (DUFFY et al., 1989) e em outras espécies. Em muitas dessas espécies, verificou-se que a redução na Tc decorrente da RC é uma resposta fisiológica comum.

Dessa forma, o presente trabalho justifica-se por ser necessário aprofundar-se no entendimento dos mecanismos que relacionam RC, redução de Tc e prolongamento de longevidade. E ainda, faz-se necessário discutir os mecanismos de respostas termorregulatórias e metabólicas, que causam redução na Tc associada a RC.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar a RC e sua relação com a Tc, observando os impactos na saúde e longevidade.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discutir os mecanismos envolvidos na redução da Tc em condições de RC;
- Analisar as adaptações e respostas termorregulatórias e metabólicas à RC;
- Analisar os efeitos de níveis graduados de RC à saúde e longevidade.

5 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, que tem como critérios de inclusão artigos em inglês e com data de publicação nos últimos 10 anos, publicados na base de dados PubMed, com disponibilidade de texto completo eletronicamente gratuito ou pago, com seleção em agosto de 2022. Os artigos contêm título e/ou resumo de acordo com a estratégia de busca Caloric Restriction OR Calorie Restriction AND Temperature AND Longevity, abrangendo estudos tanto em animais quanto em humanos. Como critérios de exclusão não foram incorporados trabalhos científicos publicados em periódicos nacionais, livros, teses, relatórios, artigos em espanhol, artigos sem disponibilidade de texto completo digital e ainda textos que tenham foco em outro viés de pesquisa.

Para a composição da estratégia de busca foi utilizado ainda o acrônimo PICO, (P: população/paciente= animais e humanos; I: intervenção= RC; C: comparação= não RC; O: desfecho= redução da Tc e aumento da longevidade) (Figura 4a), por meio dele foi definida a pergunta de pesquisa que verifica se há evidências que a RC reduz a Tc e aumenta a longevidade. Assim, os Operadores Booleanos utilizados foram AND e OR e os descritores Caloric Restriction, Calorie Restriction, Temperature e Longevity, que totalizaram 25 artigos. Após leitura de título e resumo houve exclusão de 11 artigos com seleção de 14, e após leitura completa dos textos ocorreu exclusão de 3 artigos, resultando em 11 estudos incluídos e analisados (Figura 4b).

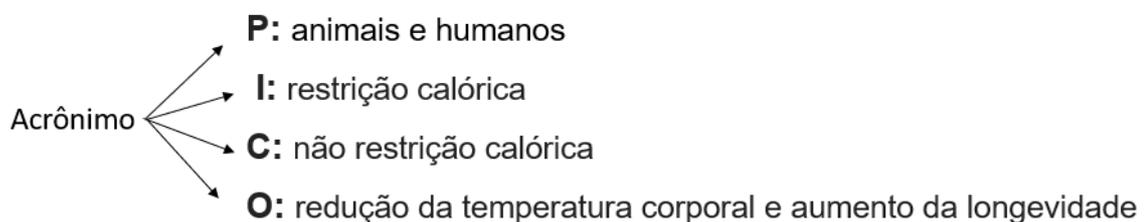


Figura 4a. Acrônimo PICO utilizado para a definição da pergunta de pesquisa.

Fonte: autoria própria

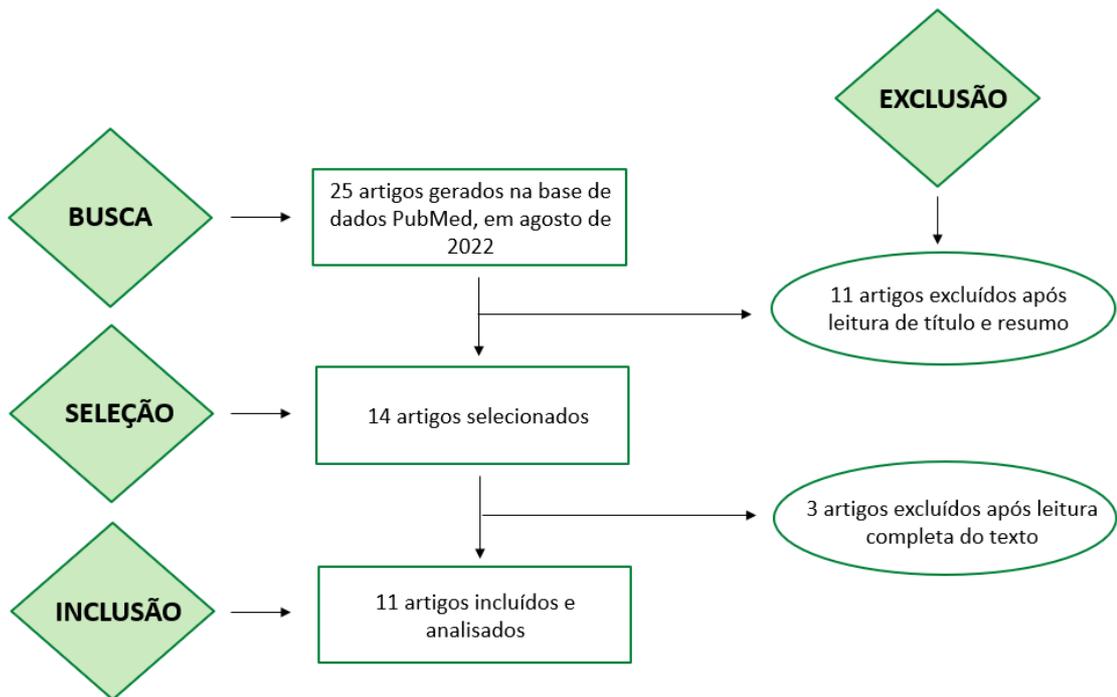


Figura 4b. Diagrama dos resultados da estratégia de busca.

Fonte: autoria própria

6 RESULTADOS

ARTIGO 1: METABOLIC ADAPTATION TO CALORIE RESTRICTION (GUIJAS et al., 2020)

Estudo que realizou a comparação entre a resposta metabólica à RC de camundongos fêmeas alojadas em temperatura ambiente (22°C) e em termoneutralidade (30°C). Análises metabolômicas revelaram no oitavo dia de RC a 50%, que em camundongos alojados a 22°C ocorreu hipotermia que diminuiu o gasto energético, enquanto que camundongos a 30°C sofreram pequena alteração de Tc, sem hipotermia, com menor gasto energético. A RC causou modificações nas características metabólicas de camundongos a 22°C, no plasma e no hipotálamo, que não foram percebidas a 30°C em ambos. Ela remodelou o metaboloma dos roedores, possuindo alterações influenciadas pela termoneutralidade que permitiram a descoberta de metabólitos ativos que possivelmente mediam a hipotermia durante a RC e o resultado da RC na saúde e na vida.

Os níveis de LeuEnk e MetEnk aumentaram durante a RC em camundongos hipotérmicos, mas em termoneutralidade continuaram iguais, comportamento que não ocorreu com nenhum outro metabólito no hipotálamo. A termoneutralidade reduziu as correlações entre a conexão de dois metabólitos intra-teciduals, do plasma-plasma ou do hipotálamo-hipotálamo, e, sobretudo, inter-tecidual entre um metabólito do plasma e outro do hipotálamo.

Os autores verificaram, ainda, que durante a RC, ocorre ativação do ciclo citrulina-NO para sintetizar NO local e sistêmico, auxiliando os camundongos alojados a 22°C a perderem calor e entrar em hipotermia. Em camundongos a 22°C, foi aplicado injeção subcutânea com 50 mg/kg de NG-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), um inibidor não seletivo de óxido nítrico sintase (NOS), essa aplicação preveniu a hipotermia induzida pela RC, indicando que o NO é essencial para a termorregulação.

ARTIGO 2: THE EFFECTS OF GRADED LEVELS OF CALORIE RESTRICTION: XVI. METABOLOMIC CHANGES IN THE CEREBELLUM INDICATE ACTIVATION OF HYPOTHALAMOCEREBELLAR CONNECTIONS DRIVEN BY HUNGER

RESPONSES (GREEN et al., 2021)

Estudo que identificou as alterações no metaboloma cerebelar em diferentes níveis de RC e em dietas ad libitum (AL), e os metabólitos e vias que podem contribuir para a longevidade e redução da neurodegeneração. Para isso, em 49 camundongos machos foram analisadas mudanças metabolômicas cerebelares, 33 camundongos faziam RC e 16 dieta AL. Detectou-se metabólitos no cerebelo resultando em 756 metabólitos nos quatro grupos em RC comparando ao grupo controle de 12 horas AL, e 167 metabólitos em 24 horas de dieta AL comparando a 12 horas AL. De forma geral, conforme o nível de RC aumentava, a quantidade de metabólitos também aumentava. Ao analisar metabólitos e vias que em RC estão associados a regulação nutricional e longevidade, percebeu-se que as vias foram referentes, principalmente, à produção de energia, gliconeogênese e ciclo citrulina-NO.

A maior parte das vias foi aumentada ou inalterada em RC. Durante RC de 10% aumentou-se o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e as vias doadoras de elétrons relacionados à produção de energia que utilizam a oxidação de carboidratos e proteínas. Enquanto que em RC de 20% e 30% ocorreu aumento nos componentes da via da levodopa, em 20% aumentou também a síntese de serotonina. Já em RC de 40% houve grande diferença sobre os componentes de DNA, como redução de guanina e timina.

Em todos os níveis de restrição, a RC causou mudança impactante em muitos aminoácidos em diferentes vias metabólicas, condição percebida com os componentes da via de degradação da tirosina, o qual aumentaram quando comparados a dieta de 12 horas AL, mas não em 24 horas AL. Além disso, aumentou também a adenosina e os componentes das via de sinalização da dopamina. Realizando uma comparação entre 24 horas AL e 12 horas AL, em dieta AL por 24 horas a maioria das vias de aminoácidos foi reduzida, enquanto a síntese de corticosteroides e estrogênios e a via de sinalização da dopamina foram aumentadas.

ARTIGO 3: A 2-YEAR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF HUMAN CALORIC RESTRICTION: FEASIBILITY AND EFFECTS ON PREDICTORS OF HEALTH SPAN AND LONGEVITY (RAVUSSIN et al., 2015)

O estudo foi realizado para determinar o impacto da RC na viabilidade,

segurança, fatores de risco de doenças e efeitos na qualidade e expectativa de vida em homens e mulheres, não obesos, jovens e de meia-idade. Dos 218 participantes, 75 faziam parte do grupo controle AL e 143 no grupo RC. 82% dos participantes em RC e 95% dos AL concluíram o processo durante 2 anos. A RC foi em média de $11,7 \pm 0,7\%$, houve perda de peso de $10,4 \pm 0,4\%$, sobretudo, pela perda de gordura corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi $25,1 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ em média, considerando o desvio padrão. Não ocorreram mortes e efeitos adversos significativos causados pela intervenção.

A taxa metabólica de repouso (RMR) residual reduziu mais em RC, do que quando comparado em dieta AL após 12 meses, 48 ± 9 e 14 ± 12 kcal/dia em AL, respectivamente, contudo, não houve redução significativa entre RC e dieta AL em 24 meses. As alterações na Tc não diferenciaram muito entre os grupos. A redução do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), da T3 plasmática e do gasto energético diário (DEE) foi maior em RC, reduzindo o TNF- α após 12 e em 24 meses a média de $23 \pm 3,3\%$ em RC, e o T3 após 12 meses $16 \pm 1,5\%$ e no mês 24 $22 \pm 1,4\%$, e o DEE diminuindo em 164 ± 19 kcal/dia em 12 meses e 157 ± 21 kcal/dia aos 24 meses, significativamente mais do que em dieta AL. A RC afetou ainda os fatores de risco cardiometabólicos, diminuiu os triglicerídeos, o colesterol total, a pressão arterial sistólica e diastólica e a glicose, em comparação com AL.

ARTIGO 4: METABOLIC CHARACTERISTICS OF LONG-LIVED MICE (BARTKE e WESTBROOK, 2012)

Estudo realizado para análise de características metabólicas de camundongos longevos que são deficientes e resistentes ao GH, para descoberta de possíveis mecanismos de longevidade prolongada de forma fisiológica e sob RC. Camundongos hipopituitários com déficit na secreção ou ação GH ou resistência a esse hormônio possuem prolongamento da longevidade, assim, os camundongos GHR-KO, GHRH-KO e os anões Ames e Snell são naturalmente de vida longa sem RC (BROWN-BORG et al., 1996; COSCHIGANO et al., 2003; FLURKEY et al., 2001; MASTERNAK et al., 2009).

Animais resistentes ao GH em condições de RC com aumento da sensibilidade à insulina e redução da insulina, possivelmente tem aumento na expectativa de vida,

uma vez que a insulina pode estar relacionada a um possível mecanismo de longevidade, como percebido em camundongos anões Ames, o qual submetidos a RC possuíram melhora da sinalização de insulina e maior prolongamento da longevidade (BARTKE et al., 2001; MASTERNAK et al., 2009). Porém, a RC não conseguiu causar aumento significativo na longevidade de camundongos GHR-KO e em machos GHRH-KO (BONKOWSKI et al., 2006, 2009).

Fisiologicamente, em temperatura padrão de alojamento de 22°C, houve aumento das demandas de energia para termorregulação. Camundongos anões Ames e GHR-KO apresentam redução de quociente respiratório, o que sugere maior dependência de gordura como fonte de energia. Possivelmente, o aumento do uso de gordura pelas mitocôndrias está associado à melhor eficiência metabólica e a redução da síntese de ROS. E, ainda, camundongos Ames, Snell e fêmeas GHR-KO possuem Tc reduzida. Alterações metabólicas similares a essas foram percebidas e relacionadas ao aumento da expectativa de vida sob RC (LÓPEZ-LLUCH et al., 2006; UKROPCOVA et al., 2007; ANDERSON e WEINDRUCH, 2010).

ARTIGO 5: THERMOREGULATORY, CARDIOVASCULAR, AND METABOLIC RESPONSES TO MILD CALORIC RESTRICTION IN THE BROWN NORWAY RAT (AYDIN e GORDON, 2013)

O estudo avaliou como as respostas de uma RC leve afetou a Tc, a frequência cardíaca (FC) e a atividade motora (MA) em ratos. Onze ratos noruegueses marrons machos fizeram parte do estudo, 6 em dieta AL e 5 em RC. A quantidade de alimentação diária variou usando um algoritmo programado para alcançar diminuição de 10% do peso corporal abaixo do AL, que de fato foi alcançada em 20 semanas. Efeitos da RC ocorreram em aproximadamente 24 horas. As alterações significativas, mas variadas de acordo com o ciclo circadiano, foram percebidas em 3 dias de RC e o pico das respostas fisiológicas ocorreram em torno da quarta semana de RC.

Em ratos submetidos a RC houve redução noturna da Tc, FC e MA e aumento diurno, resposta contrária aos roedores em dieta AL. A Tc reduzida durante a noite, de maneira antagônica em animais com AL foi uma descoberta. Os autores consideram que as alterações ocorridas na Tc durante a RC são críticas, em relação aos mecanismos de longevidade. E ainda, a taxa metabólica depois de 18 semanas

estava alta durante a alimentação e foi reduzida na fase noturna. Sendo assim, o hipometabolismo e a hipotermia que ocorrem durante a RC possivelmente são protetores e prolongam a longevidade.

ARTIGO 6: INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 RECEPTOR REGULATES HYPOTHERMIA DURING CALORIE RESTRICTION (CINTRON-COLON et al., 2017)

Os autores testaram em três modelos animais a hipótese da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) contribuir para a regulação da Tc durante a RC. O estudo foi realizado nos modelos de camundongos UBIKOR, *Igf1r+/-* e *IGF1RKO*, utilizados para experimentos diferentes. O IGF-1R é um modulador da homeostase de nutrientes e Tc. Em RC a inibição farmacológica ou genética do IGF-1R gerou redução do gasto energético e de Tc, sendo essa inibição um mecanismo que aumenta a expectativa de vida. Assim, para a RC conseguir reduzir a Tc, ela diminui o nível de IGF1 sérico e hipotalâmico. O bloqueio completo de IGF-1R em camundongos UBIKOR e *Igf1r+/-*, ocasionou uma Tc reduzida de forma similar em fêmeas e machos em RC de 50%, sendo a hipotermia maior em camundongos UBIKOR de ambos os sexos, os quais reduziram a Tc entre 5°C e 6°C mais que os controles. Portanto, foi considerado que o IGF-1R regula a hipotermia sob RC. Camundongos fêmeas foram mais suscetíveis à hipotermia por IGF-1R e ao inibir o IGF-1R resultaram em respostas mais forte e rápidas.

O IGF1, quando injetado na região pré-óptica do hipotálamo, impediu a hipotermia sob RC, mas não gerou efeitos consideráveis quando administrado por via intraperitoneal, assim, o IGF1 agiu central e não periféricamente na regulação da Tc, e a região pré-óptica do hipotálamo, é o principal local de ação onde o IGF-1R regula a Tc em RC. Por meio de experimentos em camundongos *IGF1RKO*, verificou-se que a inibição da sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) em neurônios do prosencéfalo também resultou em hipotermia durante a RC, demonstrando que a sinalização de IGF regula a Tc também em neurônios prosencefálicos. Para os autores, a RC, a sinalização de IGF-1R e a Tc são fortes moduladores da saúde, longevidade e envelhecimento, e estão na mesma via de regulação do equilíbrio energético.

ARTIGO 7: BEING COOL: HOW BODY TEMPERATURE INFLUENCES AGEING AND LONGEVITY (KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015)

Estudo realizado para determinar como a Tc afeta o envelhecimento e a longevidade em diversas espécies. Os autores consideram que, em camundongos, a via da insulina, o GH e o TSH provavelmente estão envolvidos no mecanismo modulador da Tc. Em camundongos e humanos conforme a idade vai avançando ocorre redução da Tc, hipoteticamente isso tem a capacidade de retardar o envelhecimento. Pode ser que a Tc mais baixa diminua danos moleculares, mas os autores consideram que isso seja uma interpretação vaga, sobretudo em mamíferos, uma vez que muitos processos fisiológicos estão relacionado à Tc e ao envelhecimento.

É evidente que a Tc afeta a longevidade, incluindo de invertebrados a mamíferos, dentro das espécies e presumivelmente entre as espécies. Acreditava-se que isso ocorria por efeitos termodinâmicos e de baixo metabolismo, como por queda do dano oxidativo, mas é entendível que os mecanismos em baixas Tc são muitos e complexos, incluindo mecanismos neuroendócrinos que repercutem no envelhecimento e na longevidade.

ARTIGO 8: BODY TEMPERATURE IS A MORE IMPORTANT MODULATOR OF LIFESPAN THAN METABOLIC RATE IN TWO SMALL MAMMALS (ZHAO et al., 2022)

Estudo elaborado para definir experimentalmente o que afeta mais a longevidade, a Tc ou a taxa metabólica. Três grupos de hamster e camundongos, fêmeas e machos, sofreram intervenções, o primeiro grupo fez RC alojados a 32,5°C, o segundo foi exposto a 32,5°C+convecção forçada com perda de calor pelo vento e recebendo um pouco mais de comida que o anterior, e o terceiro estava a 21°C e recebendo mais comida que os outros dois. Hamster fêmeas a 32,5°C foram submetidos a RC média de 25%, enquanto os machos de 26%, já os camundongos fêmeas a 32,5°C sofreram RC média de 37,3% e os machos de 45,4%, ambos em relação a alimentação do grupo em 21°C.

Em RC, o DEE de hamster foi reduzido nos grupos de 32,5°C e 32,5°C+convecção forçada e a Tc aos 12 meses de idade estava maior no grupo a

32,5°C, nos dois sexos no claro e no escuro. A Tc dos camundongos aos 7 meses de idade, estava aumentada somente no escuro no grupo de 32,5°C, em fêmeas e machos. O aumento da temperatura ambiente afetou a Tc, sendo a Tc aumentada as mortes foram mais precoces, porém o efeito da temperatura ambiente foi facilmente revertido ao usar convecção forçada. O conjunto desses dados sugerem que a longevidade foi mais influenciada pela Tc do que pela taxa metabólica nas duas espécies e nos dois sexos, sendo a Tc um modulador essencial da longevidade. Em RC, a taxa metabólica foi reduzida e a Tc foi aumentada. O estudo entra em concordância com dados de outros, em que a RC modula, sobretudo, a Tc e consegue ainda modular a taxa metabólica, sendo que o aumento da expectativa de vida sob RC pode ser mediado pela Tc (CONTI, 2008; RIKKE e JOHNSON, 2004).

ARTIGO 9: CALORIE RESTRICTION ATTENUATES LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)-INDUCED MICROGLIAL ACTIVATION IN DISCRETE REGIONS OF THE HYPOTHALAMUS AND THE SUBFORNICAL ORGAN (RADLER; HALE; KENT, 2014)

O estudo investigou alterações regionais na ativação microglial induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em 31 camundongos machos C57BL/6J. Os animais foram submetidos a RC de 50% em relação a quantidade ingerida por animais em AL, durante 28 dias, alojados em termoneutralidade, sendo 16 em dieta AL e 15 em RC. Usando imuno-histoquímica percebeu-se modificações geradas por LPS na molécula 1 do adaptador de ligação ao cálcio ionizado (Iba1), uma proteína constitutivamente expressa pela micróglia, em 27 regiões do cérebro relacionadas a imunidade, ao estresse e a termorregulação.

A RC amenizou a febre e a ativação microglial causadas pelo LPS, no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), núcleo ventromedial do hipotálamo (VMH) e também no órgão subfornical (SFO). A ativação microglial no ARC e VMH correlacionaram-se positivamente com a Tc. O conjunto desses achados sugerem que a RC exerce efeitos na micróglia de regiões hipotalâmicas relacionadas ao apetite e também em regiões que não possuem barreira hematoencefálica completa, como o SFO, possivelmente via alteração na sinalização de pró para anti-inflamatória nessas regiões, o que poderia alterar o sinal transmitido a regiões efetoras da Tc.

Os autores ressaltam que a compreensão mais completa dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à atenuação da febre e da neuroinflamação após a RC contribuirá para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que mimetizem os efeitos benéficos da RC. Isso pode ter implicações importantes para o manejo de doenças neuroinflamatórias crônicas e, assim, contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para patologias neurodegenerativas.

ARTIGO 10: CALORIE RESTRICTION INCREASES LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED NEUROPEPTIDE Y IMMUNOLABELING AND REDUCES MICROGLIAL CELL AREA IN THE ARCUATE HYPOTHALAMIC NUCLEUS (RADLER et al., 2015)

O estudo busca identificar se existe uma relação entre RC, neuropeptídeo Y (NPY), microglia e Tc. Por isso, avaliou as alterações na ativação microglial de cérebros de camundongos em RC de 50% por 28 dias comparando aos AL, sendo 16 em dieta AL e 15 em RC, alojados sob termoneutralidade. Também investigou alterações no ARC com o objetivo de analisar a expressão de NPY e Iba1, após administração periférica de LPS.

Os resultados demonstraram que a RC aumentou a expressão do NPY no ARC, mas não no PVN. A reconstrução digital da microglia revelou que o LPS aumentou a intensidade de Iba1 em camundongos alimentados AL, mas não teve efeito na intensidade de Iba1 em camundongos em RC. A RC também diminuiu o tamanho das células microgliais ARC após LPS. Análises correlacionais revelaram associações entre NPY e Tc, e Tc e microglia. Juntos, esses resultados sugerem que as alterações induzidas pela RC no NPY não estão diretamente envolvidas na supressão da ativação microglial induzida por LPS, no entanto, o NPY pode afetar indiretamente a morfologia microglial através de mudanças na Tc.

ARTIGO 11: CALORIC RESTRICTION AND THE AGING PROCESS: A CRITIQUE (SOHAL e FORSTER, 2014)

O estudo contesta o conceito de que a RC sempre prolonga a longevidade e fornece uma avaliação da relação entre ingestão calórica e expectativa de vida. Embora a maioria dos artigos descrevam o impacto positivo da RC na longevidade, alguns estudos discordam, visto que nem todas as linhagens estudadas vivem mais

tempo sob RC (COOPER et al., 2004; LIAO et al., 2010; SWINDELL, 2012), como ocorreu com camundongos selvagens que faziam RC de 40% ao contrário de camundongos adaptados às condições laboratoriais que normalmente respondem a RC vivendo mais tempo (HARPER; LEATHERS; AUSTAD, 2006). Os autores consideram que a extensão do tempo de vida em condições de RC não é universal, sendo variável entre os genótipos. É possível que dentro de uma mesma espécie o prolongamento da longevidade não ocorra entre diferentes cepas.

Questiona-se também que a dieta AL dos animais controle costumam gerar obesidade, os tornando suscetíveis ao aparecimento de doenças e a morte. Desse modo, esses controles não os ideais em estudos que buscam comparar o parâmetro da longevidade. Apesar de faltar entendimento sobre os mecanismos que permitem a RC influenciar a longevidade, para os autores existem evidências que indicam que a RC aumenta a expectativa de vida de cepas específicas que possuem desequilíbrio energético em relação a ingestão e a perda de energia, pela dieta AL. Nessa situação, sob RC há redução da Tc, taxa metabólica e a síntese de oxidantes, de forma a reduzir o estado redox associado ao envelhecimento.

Os resultados da revisão encontram-se sumarizados nas Figuras 5, 6 e 7 e no Quadro 1.



Figura 5. Correspondência da quantidade de artigos incluídos e analisados ao ano.

Fonte: autoria própria

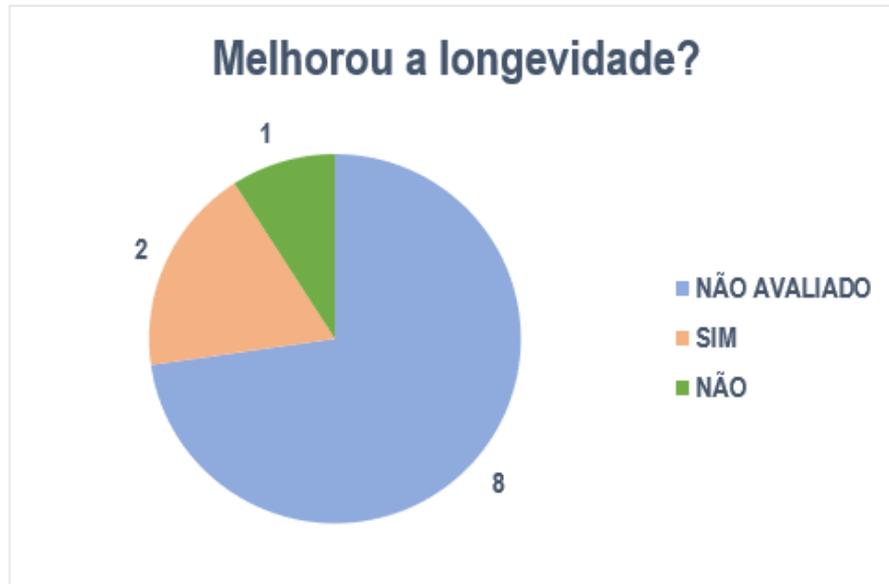


Figura 6. Análise da longevidade sob RC.

Fonte: autoria própria

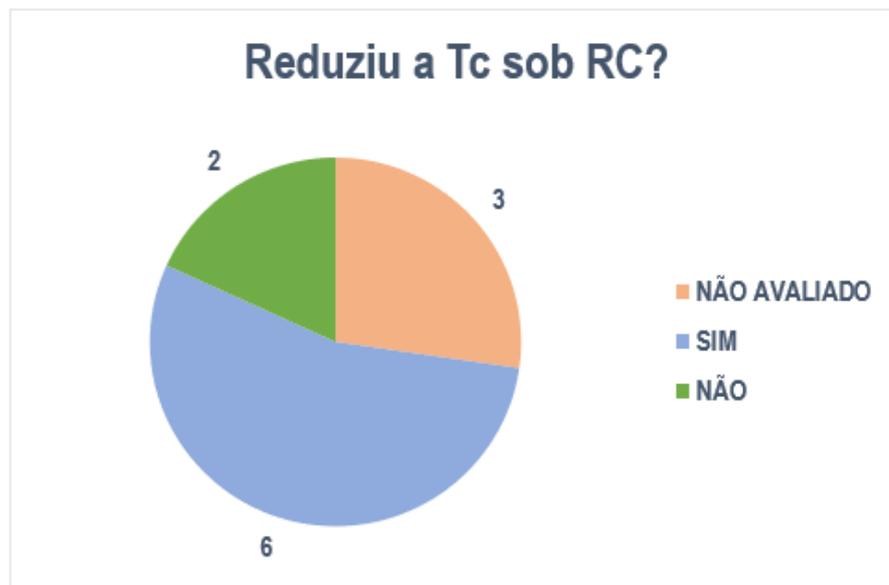


Figura 7. Análise da Tc sob RC.

Fonte: autoria própria

Quadro 1. Características dos estudos incluídos na revisão integrativa.

TÍTULO	AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	% DE RC E TEMPO	RESULTADOS				
						MELHOROU A LONGEVIDADE?			BENEFÍCIOS NA LONGEVIDADE	REDUZIU A Tc?
						SIM	NÃO	NÃO AVALIADO		
Metabolic adaptation to calorie restriction	Guijas, Carlos et al.	2020	Estudo pré-clínico	Camundongos fêmeas C57BL/6	50%, durante 8 dias			X	Não avaliado	Ocorreu redução de Tc em resposta a RC sob temperatura de 22°C, quase inexistente em termoneutralidade
The Effects of Graded Levels of Calorie Restriction: XVI. Metabolomic Changes in the Cerebellum Indicate Activation of Hypothalamocerebellar Connections Driven by Hunger Responses	Green, Cara L. et al.	2021	Estudo pré-clínico	49 camundongos machos C57BL/6J	10%, 20%, 30% e 40%, durante 12 semanas	X			Alguns metabólitos correlacionam-se positivamente à RC, contribuindo para a longevidade, redução da neurodegeneração e seus danos	Não avaliado

A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity	Ravussin, Eric et al.	2015	Ensaio randomizado controlado	218 humanos: homens e mulheres, não obesos, entre 21 e 51 anos	11,7 ± 0,7 % (média ± erro padrão), durante 2 anos	X			Os dados sugerem potenciais benefícios para a longevidade	A Tc não sofreu variação relevante durante a RC
Metabolic characteristics of long-lived mice	Bartke, Andrzej; Westbrook, Reyhan	2012	Artigo de revisão	Camundongos GHR-KO, GHRH-KO, anão Ames e anão Snell	30%, tempo não informado			X	Foi sugerido que a redução da Tc está associada ao aumento da expectativa de vida em animais resistentes ao GH sob RC	Foi sugerido que a redução da Tc ocorre durante a RC nos estudos
Thermoregulatory, cardiovascular, and metabolic responses to mild caloric restriction in the Brown Norway rat	Aydin, Cenk; Gordon, Christopher J.	2013	Estudo pré-clínico	11 ratos noruegueses marrons machos	% não informada, durante 20 semanas			X	Há indução que o hipometabolismo e a hipotermia constatada durante a RC prolonga a longevidade	A RC reduziu a Tc
Insulin-like growth factor 1 receptor regulates hypothermia during calorie restriction	Cintron-Colon, Rigo et al.	2017	Estudo pré-clínico	Camundongos UBIKOR, <i>Igf1r</i> ^{+/-} e inIGF1RKO	50%, durante 19 dias			X	Dados sugerem que a redução da Tc, por meio da inibição do IGF-1R, durante a RC aumentou a expectativa de vida	A RC reduziu a Tc

Being cool: how body temperature influences ageing and longevity	Keil, Gerald; Cummings, Elizabeth; Magalhães, João Pedro de	2015	Artigo de revisão	Poiquilotérmicos a homeotérmicos, incluindo modelos de roedores	Variável, com tempos variáveis			X	É considerado que é evidente que a Tc afeta a longevidade, induzindo que há aumento da expectativa de vida quando há redução de Tc em quase todos os estudos	Foi sugerido que a redução da Tc ocorre durante a RC
Body temperature is a more important modulator of lifespan than metabolic rate in two small mammals	Zhao, Zhijun et al.	2022	Estudo pré-clínico	392 camundongos suíços <i>Mus musculus</i> e 378 hamster listrados <i>Cricetulus barabensis</i> , em ambos fêmeas e machos	Hamster fêmeas em RC de 25% e machos de 26%. Camundongos fêmeas em RC de 37,3% e machos de 45,4%. Ambos em grupos a 32,5°C. Tempo não informado		X		A exposição a uma alta temperatura ambiente, de 32,5° C, elevou a Tc e causou mortes mais precoces	Não
Calorie restriction attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced	Radler, Morgan E.; Hale, Matthew	2014	Estudo pré-clínico	31 camundongos	RC de 50%, durante 28 dias			X	Não avaliado	A RC reduziu a Tc

microglial activation in discrete regions of the hypothalamus and the subfornical organ	W.; Kent, Stephen			machos C57BL/6J						
Calorie restriction increases lipopolysaccharide-induced neuropeptide Y immunolabeling and reduces microglial cell area in the arcuate hypothalamic nucleus	Radler, M. E. et al.	2015	Estudo pré-clínico	Camundongos machos C57BL/6J	RC de 50%, durante 28 dias			X	Não avaliado	Não avaliado
Caloric restriction and the aging process: a critique	Sohal, Rajindar S.; Forster, Michael J.	2014	Artigo de revisão	Camundongos, ratos, macacos, moscas e humanos	Variável, com tempos variáveis			X	Evidências sugerem que a RC aumenta a longevidade das cepas que possuem desequilíbrio energético pela dieta AL	Nos grupos com desequilíbrio energético por meio da dieta AL, a RC reduziu a Tc

Fonte: autoria própria

7 DISCUSSÃO

A RC possui benefícios experimentalmente comprovados, incluindo o prolongamento da expectativa de vida em diversas espécies (GUIJAS et al., 2020; GREEN et al., 2021; MAIR e DILLIN, 2008). Foi possível identificar seus efeitos benéficos em um curto período de aproximadamente 24 horas (AYDIN e GORDON, 2013), mas para a longevidade os benefícios ocorreram em RC iniciada em jovens ou na meia-idade com duração crônica tanto em roedores quanto em humanos (RAVUSSIN et al., 2015; SPEAKMAN e MITCHELL, 2011). Esta revisão considerou a proporção da ingestão calórica e não a proporção de macronutrientes. Foi possível perceber que os resultados são influenciados pela proporção de RC, assim, considera-se que é ideal que a RC ocorra entre 20% e 40%, sem desnutrição (ANDERSON e WEINDRUCH, 2009).

A temperatura ambiente influenciou a Tc sob RC, de forma que os camundongos possuíram mais efeitos alojados em 22°C do que em 30°C (GUIJAS et al., 2020). Em animais experimentais é possível ver melhor o benefício da Tc do que em humanos, tendo em vista que em humanos não é possível controlar continuamente a temperatura ambiente e afirmar a temperatura ideal para a RC ocorrer.

Com exceção de um artigo, todos os estudos foram realizados em roedores (AYDIN e GORDON, 2013; BARTKE e WESTBROOK, 2012; CINTRON-COLON et al., 2017; GREEN et al., 2021; GUIJAS et al., 2020; KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015; SOHAL e FORSTER, 2014; ZHAO et al., 2022), sugerindo que a RC prolongou a vida (GREEN et al., 2021; ZHAO et al., 2022). No entanto, deve-se considerar que camundongos experimentais em condições controladas de laboratório demonstraram resultados diferentes dos animais selvagens (HARPER; LEATHERS; AUSTAD, 2006), podendo os animais experimentais não serem fieis as condições não controladas.

Nesta revisão estão sumarizados a relação da quantidade de artigo incluído e analisado ao ano (Figura 5), dentre eles dois artigos avaliaram que houve melhora da longevidade sob RC (GREEN et al., 2021; RAVUSSIN et al., 2015; ZHAO et al., 2022) (Figura 6). Ressalta-se que muitos estudos sugerem melhora na longevidade, mas a maioria deles não mediram esse parâmetro, uma vez que não é fácil medir a longevidade.

Seis artigos consideraram que a RC gerou redução na Tc (AYDIN e GORDON, 2013; BARTKE e WESTBROOK, 2012; CINTRON-COLON et al., 2017; GUIJAS et al., 2020; KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015; SOHAL e FORSTER, 2014) (Figura 7), principal mecanismo de prolongamento da expectativa de vida em roedores. Muitos estudos relacionaram a Tc aos efeitos na longevidade, em razão da Tc influenciar o processo de envelhecimento (CONTI, 2008; RIKKE e JOHNSON, 2004). Entretanto, em um ensaio randomizado controlado realizado em humanos, por 2 anos de RC, a Tc não sofreu variação significativa, mas obteve indícios de resposta benéfica a longevidade, esse modelo possibilita contestar o mecanismo principal em humanos (RAVUSSIN et al., 2015). E ainda, são escassos os dados sobre como o ciclo circadiano afeta a redução da Tc.

Existem muitas hipóteses de mecanismos que promovem a saúde sob RC, mesmo após mais de 100 anos de experimentos que concluem que a RC impacta positivamente a vida (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011). Os mecanismos de prolongamento da longevidade envolvem a ativação do NO (GUIJAS et al., 2020), a redução da sinalização de IGF-1R (CINTRON-COLON et al., 2017), possivelmente a redução de T3 (SOARE et al., 2011), o aumento da sensibilidade à insulina e a redução da insulina (BARTKE et al., 2001; KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015; KRAUS et al., 2019; MASTERNAK et al., 2009), a influência do GH, TSH e do sistema neuroendócrino (KEIL; CUMMINGS; MAGALHÃES, 2015; WALFORD e SPINDLER, 1997), queda da taxa metabólica, redução na síntese de ROS (CONTI, 2008), influência do sistema imunológico (RADLER et al., 2015; RIKKE e JOHNSON, 2004) e o aumento de LeuEnk e MetEnk (GUIJAS et al., 2020). Existem ainda lacunas para serem desvendadas, tendo em vista que os mecanismos envolvem um conjunto de alterações corporais complexas que não são totalmente compreendidas.

8 CONCLUSÃO

Tendo em vista que o processo de envelhecimento é acompanhado pelo aumento na prevalência de doenças, sobretudo crônicas, busca-se encontrar mecanismos que melhorem a qualidade de vida e a longevidade e reduzam a morbidade e a mortalidade. Desta forma, este estudo investigou a relação entre RC, Tc e aumento da qualidade de vida e longevidade, além da identificação de metabólitos e vias relacionadas.

Verificou-se que a redução da Tc é um dos mecanismos que contribuem para a longevidade resultante da RC. Considerou-se também que fisiologicamente, por meio da RC, em animais e humanos é gerado saúde, por alterações em vias metabólicas que afetam o hipotálamo e o cerebelo.

Este estudo interessa áreas multidisciplinares da saúde, por envolver o envelhecimento e o prolongamento de vida, com relevância científica na abordagem em saúde. Os dados existentes sugerem que a RC prolonga a expectativa de vida em diferentes espécies e que um dos mecanismo envolvidos é a redução da Tc porém mais estudos são necessários para a elucidação dos mecanismos benéficos da RC que resultam no aumento da longevidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU-VIEIRA, Gustavo *et al.* Integration of body temperature into the analysis of energy expenditure in the mouse. **Molecular Metabolism**, [S.l.], v. 4, n. 6, p. 461-470, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.001>. Acesso em: 20 ago. 2022.

ANDERSON, Rozalyn M.; SHANMUGANAYAGAM, Dhanansayan; WEINDRUCH, Richard. Caloric Restriction and Aging: studies in mice and monkeys. **Toxicologic Pathology**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 47-51, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0192623308329476>. Acesso em: 04 jan. 2023.

ANDERSON, Rozalyn M.; WEINDRUCH, Richard. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, Cambridge, EUA, v. 21, n. 3, p. 134-141, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.005>. Acesso em: 26 dez. 2022.

AYDIN, Cenk; GORDON, Christopher J. Thermoregulatory, cardiovascular, and metabolic responses to mild caloric restriction in the Brown Norway rat. **Physiological Reports**, Londres, v. 1, n. 2, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/phy2.16>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BARTFAI, Tamas; CONTI, Bruno. Molecules affecting hypothalamic control of core body temperature in response to calorie intake. **Frontiers in Genetics**, [S.l.], v. 3, n. 184, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2012.00184>. Acesso em: 02 ago. 2022.

BARTKE, Andrzej; WESTBROOK, Reyhan. Metabolic characteristics of long-lived mice. **Frontiers in Genetics**, [S.l.], v. 3, n. 8, p. 327-345, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2012.00288>. Acesso em: 02 ago. 2022.

BAUMANN, Oliver *et al.* Consensus Paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. **Cerebellum**, Londres, Inglaterra, v. 14, n. 2, p. 197-220, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>. Acesso em: 10 dez. 2022.

BARTKE, A. *et al.* Extending the lifespan of long-lived mice. **Nature**, [S.l.], v. 414, n. 6862, p. 412, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/35106646>. Acesso em: 26 dez. 2022.

BONKOWSKI, Michael S. *et al.* Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 103, n. 20, p. 7901-7905, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0600161103>. Acesso em: 26 dez. 2022.

BONKOWSKI, Michael S. *et al.* Disruption of Growth Hormone Receptor Prevents

Calorie Restriction from Improving Insulin Action and Longevity. **Plos One**, São Francisco, EUA, v. 4, n. 2, p. e4567, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004567>. Acesso em: 26 dez. 2022.

BOULANT, J. A. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis*, [S.l.], v. 31 Suppl 5, p. 157-61, 2000. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1086/317521>. Acesso em: 23 fev. 2023.

BOURG, Eric Le. Calorie restriction to retard aging and increase longevity. **La Presse Médicale**, [S.l.], v. 34, n. 2, p. 121-127, 2005. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)88242-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0755-4982(05)88242-9). Acesso em: 05 set. 2022.

BRONDANI, Letícia de Almeida *et al.* The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, Brasil, v. 56, n. 4, p. 215-225, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302012000400001>. Acesso em: 21 fev. 2023.

BROWN-BORG, Holly M. *et al.* Dwarf mice and the ageing process. **Nature**, [S.l.], v. 384, p. 33, 1996. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/384033a0>. Acesso em: 19 dez. 2022.

CANNON, Barbara; NEDERGAARD, Jan. Brown Adipose Tissue: function and physiological significance. **Physiological Reviews**, [S.l.], v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>. Acesso em: 21 dez. 2022.

CARRILLO, Andres E.; FLOURIS, Andreas D. Caloric restriction and longevity: effects of reduced body temperature. **Ageing Research Reviews**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 153-162, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.10.001>. Acesso em: 07 jan. 2023.

CELI, Francesco S. Brown Adipose Tissue — When It Pays to Be Inefficient. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 360, p. 1553-1556, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejme0900466>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CHEN, Xi; STILLMAN, Jonathon H. Multigenerational analysis of temperature and salinity variability affects on metabolic rate, generation time, and acute thermal and salinity tolerance in *Daphnia pulex*. **Journal of Thermal Biology**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 185-194, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306456511001835>. Acesso em: 15 dez. 2022.

CHU, Chuan-Qi *et al.* Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk: exploring the underlying mechanisms of effects. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.l.], v. 135, p. 104556, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104556>. Acesso em: 30 jan. 2023.

CINTRON-COLON, Rigo *et al.* Insulin-like growth factor 1 receptor regulates hypothermia during calorie restriction. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 114, n. 36, p. 9731-9736, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1617876114>. Acesso em: 02 ago. 2022.

CONTI, B. Considerations on temperature, longevity and aging. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.l.], v. 65, n. 11, p. 1626-1630, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-7536-1>. Acesso em: 06 jan. 2023.

CONTI, Bruno; HANSEN, Malene. A cool way to live long. **Cell**, Cambridge, EUA, v. 152, n. 4, p. 671-672, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.050>. Acesso em: 21 ago. 2022.

CONTI, Bruno *et al.* Transgenic Mice with a Reduced Core Body Temperature Have an Increased Life Span. **Science**, Washington, EUA, v. 314, n. 5800, p. 825-828, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1132191>. Acesso em: 21 ago. 2022.

COOPER, T. Michael *et al.* Effect of caloric restriction on life span of the housefly, *Musca domestica*. **The FASEB Journal**, [S.l.], v. 18, n. 13, p. 1591-1593, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-1464fje>. Acesso em: 18 jan. 2023.

COSCHIGANO, Karen T. *et al.* Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. **Endocrinology**, [S.l.], v. 144, n. 9, p. 3799-3810, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0374>. Acesso em: 19 dez. 2022.

DEROUS, Davina *et al.* The effects of graded levels of calorie restriction: VII. topological rearrangement of hypothalamic aging networks. **Aging**, NY, v. 8, n. 4, p. 917-932, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100944>. Acesso em: 20 jul. 2022.

DICKSON, Iain. Thermoneutral housing of mice improves modelling of NAFLD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Londres, v. 14, p. 451, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.90>. Acesso em: 23 ago. 2022.

DUFFY, P. H. *et al.* Effect of chronic caloric restriction on physiological variables related to energy metabolism in the male Fischer 344 rat. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S.l.], v. 48, n. 2, p. 117-133, 1989. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0047-6374\(89\)90044-4](http://dx.doi.org/10.1016/0047-6374(89)90044-4). Acesso em: 20 dez. 2022.

FLURKEY, K. *et al.* Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 98, n. 12, p. 6736-6741, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.111158898>. Acesso em: 19 dez. 2022.

GILLETTE-GUYONNET, Sophie; VELLAS, Bruno. Caloric restriction and brain function. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, Londres, v. 11, n. 6, p. 686-692, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mco.0b013e328313968f>. Acesso em: 07 dez. 2022.

GOMEZ, Camilo R. Disorders of body temperature. **Handbook of Clinical Neurology**, [S.l.], v. 120, p. 947-957, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-4087-0.00062-0>. Acesso em: 20 jul. 2022.

GORDON, C. J. Thermal physiology of laboratory mice: defining thermoneutrality. **Journal Of Thermal Biology**, [S.l.], v. 37, n. 8, p. 654-685, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2012.08.004>. Acesso em: 07 set. 2022.

GREEN, Cara L. *et al.* The Effects of Graded Levels of Calorie Restriction: XVI. metabolomic changes in the cerebellum indicate activation of hypothalamocerebellar connections driven by hunger responses. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.l.], v. 76, n. 4, p. 601-610, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa261>. Acesso em: 18 jul. 2022.

GUIJAS, Carlos *et al.* Metabolic adaptation to calorie restriction. **Science Signaling**, Washington, EUA, v. 13, n. 648, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/scisignal.abb2490>. Acesso em: 13 jun. 2022.

HARPER, James M.; LEATHERS, Charles W.; AUSTAD, Steven N. Does caloric restriction extend life in wild mice?. **Aging Cell**, Londres, v. 5, n. 6, p. 441-449, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00236.x>. Acesso em: 18 jan. 2023.

HILL, J. O.; LATIFF, A.; DIGIROLAMO, M. Effects of variable caloric restriction on utilization of ingested energy in rats. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, Rockville, EUA, v. 248, n. 5, p. R549-R559, 1985. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.1985.248.5.r549>. Acesso em: 04 jan. 2023.

HOFER Sebastian J. *et al.* Caloric Restriction Mimetics in Nutrition and Clinical Trials. **Frontiers**, [S. l.], v. 8 , 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.717343/full>. Acesso em: 30 jan. 2023.

JA, William W. *et al.* Water-and nutrient-dependent effects of dietary restriction on Drosophila lifespan. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 106, n. 44, p. 18633-18637, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0908016106>. Acesso em: 18 jan. 2023.

KEIL, Gerald; CUMMINGS, Elizabeth; MAGALHÃES, João Pedro de. Being cool: how body temperature influences ageing and longevity. **Biogerontology**, [S.l.], v. 16,

n. 4, p. 383-397, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-015-9571-2>. Acesso em: 01 ago. 2022.

KRAUS, William E. *et al.* 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.l.], v. 7, n. 9, p. 673-683, 2019. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30151-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30151-2). Acesso em: 10 jan. 2023.

KONTIS, Vasilis *et al.* Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a bayesian model ensemble. **Lancet**, Londres, v. 389, n. 10076, p. 1323-1335, 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32381-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32381-9). Acesso em: 05 set. 2022.

LANE, M. A. *et al.* Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 93, n. 9, p. 4159-4164, 1996. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.9.4159>. Acesso em: 18 ago. 2022.

LIAO, Chen-Yu *et al.* Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. **Aging Cell**, Londres, v. 9, n. 1, p. 92-95, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00533.x>. Acesso em: 18 jan. 2023.

LIM, Chin Leong; BYRNE, Chris; LEE, Jason Kw. Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. *Ann Acad Med Singapore*, Singapura, v. 37, n. 4, p. 347-353, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461221/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

LOEB, Jacques; NORTHROP, J. H. Is There a Temperature Coefficient for the Duration of Life?. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 2, n. 8, p. 456-457, 1916. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2.8.456>. Acesso em: 06 jan. 2023.

LÓPEZ-LLUCH, G. *et al.* Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, EUA, v. 103, n. 6, p. 1768-1773, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0510452103>. Acesso em: 26 dez. 2022.

MAHLER, P. *et al.* An unexpected role of the cerebellum: involvement in nutritional organization. **Physiology & Behavior**, [S.l.], v. 54, n. 6, p. 1063-1067, 1993. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90325-a](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(93)90325-a). Acesso em: 07 dez. 2022.

MAIR, William; DILLIN, Andrew. Aging and Survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. **Annual Review Of Biochemistry**, EUA, v. 77, n. 1, p. 727-754, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061206.171059>. Acesso em: 03 nov.

2022.

MATTISON, Julie A. *et al.* Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. **Nature Communications**, [S.l.], v. 8, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14063>. Acesso em: 29 jul. 2022.

MATTISON, Julie A. *et al.* Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. **Nature**, [S.l.], v. 489, p. 318-321, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11432>. Acesso em: 19 jul. 2022.

MASORO, Edward J. Overview of caloric restriction and ageing. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S.l.], v. 126, n. 9, p. 913-922, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2005.03.012>. Acesso em: 07 jan. 2023.

MASTERNAK, Michal M. *et al.* Insulin Sensitivity as a Key Mediator of Growth Hormone Actions on Longevity. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.l.], v. 64, n. 5, p. 516-521, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glp024>. Acesso em: 26 dez. 2022.

MITCHELL, Sharon E. *et al.* The effects of graded levels of calorie restriction: v. impact of short term calorie and protein restriction on physical activity in the c57bl/6 mouse. **Oncotarget**, NY, v. 7, n. 15, p. 19147-19170, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.8158>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MORRISON, Shaun F.; NAKAMURA, Kazuhiro; MADDEN, Christopher J. Central control of thermogenesis in mammals. **Experimental Physiology**, [S.l.], v. 93, n. 7, p. 773-797, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2007.041848>. Acesso em: 14 nov. 2022.

MOST, Jasper; REDMAN, Leanne Maree. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. **Experimental Gerontology**, [S.l.], v. 133, p. 110875, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2020.110875>. Acesso em: 18 jul. 2022.

O'FLANAGAN, Ciara H. *et al.* When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. **BMC Medicine**, [S.l.], v. 15, n. 1, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x>. Acesso em: 18 jul. 2022.

OGOINA, Dimie. Fever, fever patterns and diseases called 'fever' – A review. **Journal Of Infection And Public Health**, Arabia Saudita, v. 4, n. 3, p. 108-124, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2011.05.002>. Acesso em: 10 nov. 2022.

ONAT, Filiz; CAVDAR, Safiye. Cerebellar connections: hypothalamus. **Cerebellum**, Londres, Inglaterra, v. 2, n. 4, p. 263-269, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14734220310016187>. Acesso em: 07 dez. 2022.

PALLUBINSKY, H.; SCHELLEN, L.; LICHTENBELT, W. D. Exploring the human thermoneutral zone – A dynamic approach, **Journal of Thermal Biology**, [S.I.], v. 79, p. 199-208, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2018.12.014>. Acesso em: 07 set. 2022.

PRAJITHA, N.; ATHIRA, S. S.; MOHANAN, P. V. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. **Immunology Letters**, [S.I.], v. 204, p. 38-46, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.006>. Acesso em: 15 nov. 2022.

PROTSIV, MYROSLAVA *et al.* Decreasing human body temperature in the United States since the Industrial Revolution. **eLife**, Cambridge, EUA, v. 9, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7554/elife.49555>. Acesso em: 21 ago. 2022.

RADLER, Morgan E.; HALE, Matthew W.; KENT, Stephen. Calorie restriction attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced microglial activation in discrete regions of the hypothalamus and the subfornical organ. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.I.], v. 38, p. 13-24, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.014>. Acesso em: 15 ago. 2022.

RADLER, M. E. *et al.* Calorie restriction increases lipopolysaccharide-induced neuropeptide Y immunolabeling and reduces microglial cell area in the arcuate hypothalamic nucleus. **Neuroscience**, [S.I.], v. 285, p. 236-247, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.014>. Acesso em: 15 ago. 2022.

RAMPONE, Alfred J.; SHIRASU, Myron E. Temperature Changes in the Rat in Response to Feeding. **Science**, Washington, EUA, v. 144, n. 3616, p. 317-319, 1964. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.144.3616.317>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RAVUSSIN, Eric *et al.* A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.I.], v. 70, n. 9, p. 1097-1104, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glv057>. Acesso em: 01 ago. 2022.

RIKKE, Brad A. *et al.* Strain variation in the response of body temperature to dietary restriction. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S.I.], v. 124, n. 5, p. 663-678, 2003. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0047-6374\(03\)00003-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0047-6374(03)00003-4). Acesso em: 20 dez. 2022.

RIKKE, Brad A.; JOHNSON, Thomas E. Lower body temperature as a potential mechanism of life extension in homeotherms. **Experimental Gerontology**, [S.I.], v. 39, n. 6, p. 927-930, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2004.03.020>. Acesso em: 06 jan. 2023.

ROMANOVSKY, Andrej A. Thermoregulation: some concepts have changed. functional architecture of the thermoregulatory system. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, Rockville,

EUA, v. 292, n. 1, p. R37-R46, 2007. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006>. Acesso em: 14 nov. 2022.

ROTH, George S. *et al.* Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. **Science**, Washington, EUA, v. 297, n. 5582, p. 811, 2002. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1126/science.1071851>. Acesso em: 21 ago. 2022.

SMIRNOV, Michael S.; KIYATKIN, Eugene A. Fluctuations in central and peripheral temperatures associated with feeding behavior in rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Rockville, EUA, v. 295, n. 5, R1415–R1424, 2008. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799633/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SOARE, Andreea *et al.* Long-term calorie restriction, but not endurance exercise, lowers core body temperature in humans. **Ageing**, Albany NY, v. 3, n. 4, p. 374-379, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100280>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SOHAL, Rajindar S.; FORSTER, Michael J. Caloric restriction and the aging process: a critique. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.l.], v. 73, p. 366-382, 2014.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.015>. Acesso em: 01 ago. 2022.

SOHAL, R. S.; WEINDRUCH, R. Oxidative Stress, Caloric Restriction, and Aging. **Science**, Washington, EUA, v. 273, n. 5271, p. 59-63, 1996. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1126/science.273.5271.59>. Acesso em: 04 jan. 2023.

SPADARO, O. *et al.* Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. **Science**, Washington, EUA, v. 375, n. 6581, p. 671-677, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abg7292>. Acesso em: 22 jul. 2022.

SPEAKMAN, John R.; MITCHELL, Sharon E. Caloric restriction. **Molecular Aspects Of Medicine**, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 159-221, 2011. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2011.07.001>. Acesso em: 11 dez. 2022.

SWINDELL, William R. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. **Ageing Research Reviews**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 254-270, 2012. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.006>. Acesso em: 18 jan. 2023.

SWOAP, Steven J.; GUTILLA, Margaret J. Cardiovascular changes during daily torpor in the laboratory mouse. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Rockville, EUA, v. 297, n. 3, p. R769- R774, 2009.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00131.2009>. Acesso em: 20 ago. 2022.

TANSEY, Etain A.; JOHNSON, Christopher D. Recent advances in

thermoregulation. **Advances In Physiology Education**, EUA, v. 39, n. 3, p. 139-148, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/advan.00126.2014>. Acesso em: 08 nov. 2022.

TESTA, Gabriella *et al.* Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. **Bentham Science**, Sharjah, Emirados Árabes Unidos, v. 20, n. 18, p. 2950-2977, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113196660699>. Acesso em: 18 ago. 2022.

TIAN, Xiao Yu *et al.* Thermoneutral Housing Accelerates Metabolic Inflammation to Potentiate Atherosclerosis but Not Insulin Resistance. **Cell metabolism**, Cambridge, EUA, v. 23, n. 1, p. 165–178, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.003>. Acesso em: 23 ago. 2022.

UKROPCOVA, Barbara *et al.* Family History of Diabetes Links Impaired Substrate Switching and Reduced Mitochondrial Content in Skeletal Muscle. **Diabetes**, [S.l.], v. 56, n. 3, p. 720-727, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/db06-0521>. Acesso em: 26 dez. 2022.

VELLOSO, Lício A. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, Brasil, v. 50, n. 2, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/vBs7B3QstbYVLDV3nMRCpXh/?lang=pt>. Acesso em: 30 jan. 2023.

VERA, Elsa *et al.* Telomerase Reverse Transcriptase Synergizes with Calorie Restriction to Increase Health Span and Extend Mouse Longevity. **Plos One**, São Francisco, EUA, v. 8, n. 1, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053760>. Acesso em: 19 jul. 2022.

WALFORD Roy L.; LIU Robert K. Husbandry, life span, and growth rate of the annual fish, *Cynolebias adloffii* E. Ahl. **Experimental Gerontology**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 161–168, 1965. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(65\)90019-7](https://doi.org/10.1016/0531-5565(65)90019-7). Acesso em: 06 jan. 2023.

WALFORD, R. L.; SPINDLER, S. R. The response to calorie restriction in mammals shows features also common to hibernation: a cross-adaptation hypothesis. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.l.], v. 52, n. 4, p. B179–B183, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224421/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

YOUNG, J. B.; LANDSBERG, L. Suppression of Sympathetic Nervous System During Fasting. **Obesity Research**, [S.l.], v. 5, n. 6, p. 646-649, 1997. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00590.x>. Acesso em: 04 jan. 2023.

YOUNG, J. B.; MULLEN D.; LANDSBERG L. Caloric restriction lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. **Metabolism**, [S.l.], v. 27, n. 12, p. 1711–1744, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/723627/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

ZAMPRONIO, Aleksander R; SOARES, Denis M; SOUZA, Glória E. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. **Temperature**, [S.l.], v. 2, n. 4, p. 506-521, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/23328940.2015.1102802>. Acesso em: 15 nov. 2022.

ZHAO, Zhijun *et al.* Body temperature is a more important modulator of lifespan than metabolic rate in two small mammals. **Nature Metabolism**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 320-326, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-022-00545-5>. Acesso em: 02 ago. 2022.