

EFEITOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NO SISTEMA NERVOSO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.524112505036>

Data de aceite: 06/03/2025

Valentina Aguiar Cardozo de Miranda Monteiro

Bióloga e Mestranda do PPGBCM-
PUCRS

Mariáh Cecília Graeff Buchele

Acadêmica do curso de Biomedicina-
PUCRS

Vitória Simon de Souza

Acadêmica do curso de Odontologia-
PUCRS

Giovana De Marco Pamplona

Acadêmica do curso de Fisioterapia-
PUCRS

Helena Rodrigues Horta

Acadêmica do curso de Fisioterapia-
PUCRS

Lisiê Valéria Paz

Bióloga e Doutoranda PPGBCM-PUCRS

Laura Dickel Saraiva

Bióloga e Doutoranda- Bioquímica-
UFRGS

Joyce da Silva Fernandes

Bióloga-UFSM
Doutoranda do PPG em Biologia Celular e
Molecular da PUCRS
Professora na Universidade Feevale

Régis Gemerasca Mestriner

Fisioterapeuta-PUCRS
PhD-Fisiologia-UFRGS
Professor Adjunto ECSV-PUCRS

Léder Leal Xavier

Biólogo-UFRGS
PhD Bioquímica-UFRGS
Professor Titular da ECSV-PUCRS

1 | INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural com diversas implicações fisiológicas, sobretudo no funcionamento do sistema nervoso. No sistema nervoso central, o envelhecimento é um processo biológico complexo que envolve alterações estruturais e funcionais nas diferentes regiões cerebrais. A medida que a idade avança, o SNC passa por uma perda neuronal significativa, assim como uma redução na plasticidade sináptica e diminuição nos mecanismos de reparo celular, o que pode resultar em déficits cognitivos, motores e emocionais (DAMOISEAUX, 2017). O volume cerebral

em indivíduos idosos tende a diminuir, especialmente em áreas associadas à memória e ao controle executivo, como o hipocampo e o córtex pré-frontal (CICALI e TAPIA-ROJAS, 2024). Essa perda funcional está frequentemente associada à redução das sinapses e ao acúmulo de proteínas mal dobradas, como a beta-amiloide, uma característica marcante das doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e Parkinson (DOS SANTOS *et al.*, 2024).

A preocupação e atenção crescente com o envelhecimento humano é amplificada pela tendência global de aumento da longevidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a população mundial de pessoas com 60 anos ou mais deverá quase dobrar até 2050, o que implica no aumento da prevalência de doenças neurológicas relacionadas ao envelhecimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). Por isso, se torna necessário o desenvolvimento de estratégias que possam diminuir os efeitos do envelhecimento no sistema nervoso central e melhorar a qualidade de vida de indivíduos idosos. Uma dessas estratégias é a restrição calórica, que tem emergido como uma intervenção promissora. A restrição calórica, quando realizada de forma controlada e sem causar desnutrição, demonstra efeitos neuroprotetores, podendo levar à preservação das funções cognitivas e retardar o surgimento de doenças neurodegenerativas (GENARO *et al.*, 2009), retardando a deterioração da capacidade de memória visuoespacial e das habilidades motoras (INGRAM *et al.*, 1987), além da perda de espinhos dendríticos envolvidos na plasticidade neuronal (MOROI-FETTERS *et al.*, 1989). Outro benefício observado em animais submetidos à restrição calórica é o atraso no início de doenças relacionadas à idade, como condições cardiovasculares, doenças autoimunes e até mesmo certos tipos de câncer (TIMIRAS *et al.*, 2005). Neste capítulo, discutiremos os benefícios da restrição calórica no sistema nervoso central, explorando os mecanismos subjacentes e as evidências científicas que sugerem um papel importante desempenhado por essa prática, na promoção da saúde cerebral e na mitigação dos efeitos do envelhecimento.

2 | CONCEITOS DE RESTRIÇÃO CALÓRICA

A restrição calórica (RC) tem se destacado como um tema de crescente importância e relevância nas pesquisas contemporâneas, especialmente devido ao seu potencial de promover efeitos benéficos significativos na saúde cerebral e no bem-estar geral dos indivíduos (ARBO *et al.*, 2018). A prática envolve uma redução controlada e deliberada na ingestão calórica, sendo mantida abaixo dos níveis habituais observados em uma dieta *ad libitum*— a ingestão ilimitada de alimentos e líquidos —, com redução de cerca de 15% a 40% da ingesta calórica, sem comprometer a nutrição essencial e a oferta de nutrientes necessários para a manutenção das funções fisiológicas e metabólicas do organismo. Assim, se distingue das abordagens tradicionais de dietas restritivas por focar não apenas na diminuição quantitativa da alimentação, mas também na preservação da qualidade

nutricional, garantindo que o organismo continue a receber nutrientes essenciais em quantidades adequadas (GENARO *et al.*, 2009).

A RC tem sido empregada como uma intervenção terapêutica desde o início da civilização humana, sendo uma prática amplamente disseminada e adotada de maneira independente em diversas culturas, religiões e regiões geográficas ao redor do mundo (HANSEN *et al.*, 2024; KERNDT *et al.*, 1982). A utilização do jejum como ferramenta para melhorar o bem-estar e tratar condições patológicas, por exemplo, remonta a períodos muito anteriores à era moderna, com evidências históricas sugerindo que essa prática já foi estabelecida como um método terapêutico formal por Hipócrates, no século V a.e.c. Hipócrates, considerado o “pai da medicina”, reconheceu os potenciais benefícios do jejum e, ao longo dos séculos, essa abordagem terapêutica foi sendo integrada às práticas de diversas escolas médicas de diferentes culturas, que a utilizaram tanto no manejo de doenças agudas, como naqueles casos de condições crônicas mais persistentes. Desde então, a prática tem sido uma constante em muitos tratamentos de saúde, sendo considerada uma estratégia válida para promover a recuperação física e restaurar o equilíbrio do organismo (MICHALSEN, 2010). Desde meados de 1935, a RC já era estudada como hábito benéfico à saúde. Mccay *et al.*, 1935, realizaram experimentos de RC com ratos posteriormente à puberdade e observaram um aumento na expectativa de vida e redução das doenças crônicas, sugerindo assim, que a RC auxilia no prolongamento significativo da expectativa de vida abrindo espaço para o estudo da RC como método de atenuar o processo de envelhecimento.

Existem duas formas predominantes de aplicar a RC, cada uma com características e mecanismos de ação distintos, mas com resultados potencialmente semelhantes em termos de benefícios para a saúde cerebral e o envelhecimento: a restrição crônica de calorias e a RC intermitente. Ambas são consideradas estratégias eficazes para desencadear uma série de mecanismos protetores que, potencialmente, podem combater a neurodegeneração e preservar a saúde cerebral ao longo da vida. (ATALAY *et al.*, 2025). A restrição crônica de calorias é caracterizada pela redução contínua e permanente da ingestão calórica ao longo de toda a vida do indivíduo, levando a uma diminuição constante da ingesta energética, sem comprometer as necessidades nutricionais essenciais. Esse tipo de intervenção cria um ambiente metabólico favorável, no qual o organismo é estimulado a ativar processos celulares de adaptação e proteção, o que pode contribuir para a redução dos danos celulares e a melhoria das funções cognitivas em longo prazo. Já a RC intermitente se resume à alternância entre períodos de ingestão restrita de calorias e períodos em que a alimentação é *ad libitum*. Esse método é muitas vezes realizado através do jejum intermitente ou dietas de restrição alimentar em dias alternados, e tem demonstrado ser uma estratégia eficaz para promover a saúde metabólica e cerebral. Ao contrário da restrição crônica de calorias, ela não exige uma redução calórica contínua e prolongada, mas sim uma modulação nos padrões alimentares (ATALAY *et al.*, 2025).

3 | BENEFÍCIOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA AO ORGANISMO

- Mecanismos moleculares

Durante os processos fisiológicos as células são capazes de catabolizar seus próprios componentes celulares caso apresentem algum defeito funcional que represente perigo ao funcionamento geral da célula. Esse processo de “reciclagem” é denominado autofagia e tem como objetivo manter o funcionamento correto. A tendência é que ocorra uma disfunção nesse processo devido a mudanças metabólicas (como no envelhecimento) tornando a célula incapaz de eliminar organelas em excesso e assim causando degeneração tecidual; ou reduzindo a correção e formando acúmulo de mutações (MADEO *et al.*, 2019). A RC é capaz de agir sob circuitos moleculares que modulam o ciclo de autofagia, onde o estímulo a ela tem mostrado melhor tempo de vida em alguns modelos experimentais (EISENBERG *et al.*, 2009). Um de seus mecanismos inclui utilizar AMPK (proteína quinase ativada por AMP) que indiretamente estimula o processo, pois inibe um repressor da autofagia (CANTÓ; AUWERX, 2011).

- Efeitos na longevidade

A RC apresenta-se como uma alternativa para aumentar a longevidade e melhorar a saúde metabólica em modelos animais, além de demonstrarem em humanos adaptações fisiológicas e moleculares importantes. Em modelos de roedores, por exemplo, a redução de 30% a 40% na ingestão alimentar em comparação com o consumo *ad libitum* pode prolongar a expectativa de vida desses animais em até 50%. Esse é um dado surpreendente que coloca a RC como uma estratégia promissora para retardar os danos relacionados ao processo de envelhecimento (SPEAKMAN e MITCHELL, 2011).

Outro estudo, utilizando galinhas, demonstrou que aves com alimentação *ad libitum* apresentam aumento da incidência de doenças e redução do tempo de vida quando comparadas às galinhas submetidas a uma dieta de RC. Desse modo, esses estudos apontam que a ingestão calórica, quando não controlada, pode reduzir a expectativa de vida (KATANBAF, 1989). Anteriormente, sugeriu-se que o aumento na longevidade induzida pela RC seria uma adaptação evolutiva, permitindo a realocação de recursos limitados durante períodos de escassez alimentar. No entanto, uma hipótese alternativa, conhecida como a dos ‘armários limpos’, propôs recentemente que animais sob RC se dedicassem exclusivamente a comportamentos que favorecem a economia de energia e a manutenção do equilíbrio energético, com os efeitos do envelhecimento sendo considerados um epifenômeno. Nesse cenário, sustenta-se a ideia de que, sob RC, o organismo realiza modificações metabólicas com o objetivo de preservar o equilíbrio energético.

- Benefícios na homeostase mitocondrial

Animais em RC também exibem menor incidência de danos mitocondriais. O dano mitocondrial é caracterizado por um aumento no acúmulo de radicais livres e na

peroxidação lipídica, processos que estão intimamente associados ao envelhecimento celular e à deterioração dos tecidos (ATALAY *et al.*, 2025). A redução do estresse oxidativo e a preservação da função mitocondrial em animais submetidos à RC são fenômenos importantes, uma vez que as mitocôndrias desempenham um papel central na produção de ATP e na regulação de várias outras funções, como a do metabolismo de carboidratos e lipídios, o controle da homeostase de cálcio, a síntese de hormônios e a execução de mecanismos de apoptose. Elas também participam da produção de radicais livres e da defesa antioxidante, sendo essenciais para a manutenção da homeostase do organismo ao longo do tempo (TÁBARA *et al.*, 2025).

- Benefícios no metabolismo

O tecido adiposo branco, além de estocar gordura como reserva energética, também age como órgão endócrino, produzindo hormônios e outros metabólitos, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), resistina, adiponectina e leptina (BJORNTORP, 1991). A redução do tecido adiposo por consequência da RC, poderia modular a secreção desses hormônios para que houvesse maior liberação de adiponectina e menor liberação de TNF- α , auxiliando na sensibilidade à insulina em diversos tecidos, como o muscular e o hepático, contribuindo para a saúde metabólica (COMBS *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2003).

Uma equipe de pesquisadores coordenados pela Dra. Vishwa Deep Dixit, na Escola de Medicina da Universidade de Yale, explorou os efeitos metabólicos e imunológicos da restrição calórica, tendo apoio parcial do Instituto Nacional de Envelhecimento (NIA) e do Instituto Nacional de Artrite e Doenças Musculoesqueléticas e de Pele (NIAMS) do NIH. A equipe usou amostras de um ensaio clínico chamado CALERIE, no qual os participantes, com idades entre 25 e 45 anos, foram solicitados a reduzir sua ingestão de calorias em 25% ao longo de dois anos. Os participantes, dos quais as amostras foram utilizadas, reduziram seu consumo de calorias em uma média de cerca de 14%. Exame de ressonância magnética foi usado nestes pacientes, para examinar o timo, um órgão do sistema imunológico localizado acima do coração, responsável pelo amadurecimento dos linfócitos T, que geralmente acumula gordura com a idade, reduz de tamanho e por consequência, produz menos linfócitos T. Após dois anos de restrição calórica, os participantes apresentaram timos maiores do que no início do estudo, além da tendência de ter menos gordura e uma produção aumentada de linfócitos T. Em comparação, os participantes do grupo controle que não limitavam calorias não mostraram nenhuma alteração no tamanho ou função do timo, portanto, o estudo apresentou uma correlação positiva da RC e o prolongamento da saúde do timo, ocasionando melhora na saúde imunológica dos participantes (SPADARO *et al.*, 2022).

3.1 Efeitos fisiológicos

A ingestão de energia nutricional abaixo de um limiar de aproximadamente 200 kcal a 500 kcal por dia desencadeia fortes respostas neuroendócrinas no organismo, que passa por uma série de adaptações metabólicas e hormonais visando preservar a homeostase, começando com a utilização rápida das reservas de glicogênio armazenadas no fígado para fornecer energia, pois esta é a principal fonte de carboidratos disponível no corpo (MICHALSEN, 2010). Estas adaptações podem ser traduzidas em 4 fases subsequentes:

Fase I: Logo após a ingestão de alimentos, o corpo utiliza a glicose proveniente da digestão para gerar energia. A insulina, hormônio produzido pelo pâncreas, é liberada para facilitar a captação de glicose pelas células. Durante esse período, o corpo está utilizando essencialmente a glicose como fonte de energia por meio do processo de glicólise. O excesso de glicose também é armazenado no fígado e nos músculos na forma de glicogênio. Essa fase é crucial para garantir que os processos metabólicos essenciais, como a função cerebral, transporte de oxigênio e a atividade muscular, possam continuar a ocorrer normalmente, mesmo com a redução da ingestão calórica (DIAB *et al.*, 2024; SMITH *et al.*, 2007; OWEN *et al.*, 1998).

Fase II: Após cerca de 4 horas de jejum, o nível de glicose no sangue torna-se baixo. Nesse momento, o corpo começa a reduzir a liberação de insulina e a aumentar a produção de glucagon, hormônio que sinaliza ao fígado que é necessária a quebra do glicogênio estocado em moléculas de glicose, que serão liberadas para a corrente sanguínea. Embora ainda se utilize a glicose, começa também o processo de quebra de gorduras (lipólise), onde as enzimas lipases degradam os triacilgliceróis em glicerol e em ácidos graxos livres. O glicerol é captado pelo fígado, que o converte em glicose na via da gliconeogênese. Além disso, o corpo começa a aumentar significativamente a produção de corpos cetônicos, como o acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetona. Esses corpos cetônicos são produzidos a partir dos ácidos graxos livres (Beta-oxidação) provenientes dos triacilgliceróis e servem como uma alternativa à glicose para prover energia ao cérebro e outros tecidos que não podem utilizar diretamente ácidos graxos como combustível. O encéfalo utiliza apenas glicose e corpos cetônicos como fonte de energia (DIAB *et al.*, 2024; SMITH *et al.*, 2007; OWEN *et al.*, 1998).

Fase III: Após 12 horas sem ingestão alimentar, as reservas de glicogênio hepático começam a se esgotar. Nesse ponto, o fígado começa a produzir glicose a partir de substâncias como aminoácidos (provenientes da degradação das proteínas) e glicerol (proveniente da lipólise). Esse processo, embora essencial para a sobrevivência em condições extremas de privação alimentar, resulta em uma perda substancial de massa muscular, pois o músculo contribui com aminoácidos para a gliconeogênese (DIAB *et al.*, 2024; SMITH *et al.*, 2007; OWEN *et al.*, 1998).

Fase IV: A partir de 24 horas em jejum, o organismo entra em um estado mais profundo de cetose. A maior parte da energia utilizada pelo corpo passa a vir dos corpos cetônicos, enquanto a glicose se torna cada vez mais escassa. Durante essa fase, o catabolismo de proteínas é minimizado, e o corpo preserva o tecido muscular, pois a utilização de proteínas para gliconeogênese diminui em favor da queima de gordura, levando em consideração que lipídios têm aproximadamente 9 kcal de energia armazenada por grama, comparados com 4 kcal por grama das proteínas e dos carboidratos (DIAB *et al.*, 2024; SMITH *et al.*, 2007; OWEN *et al.*, 1998).

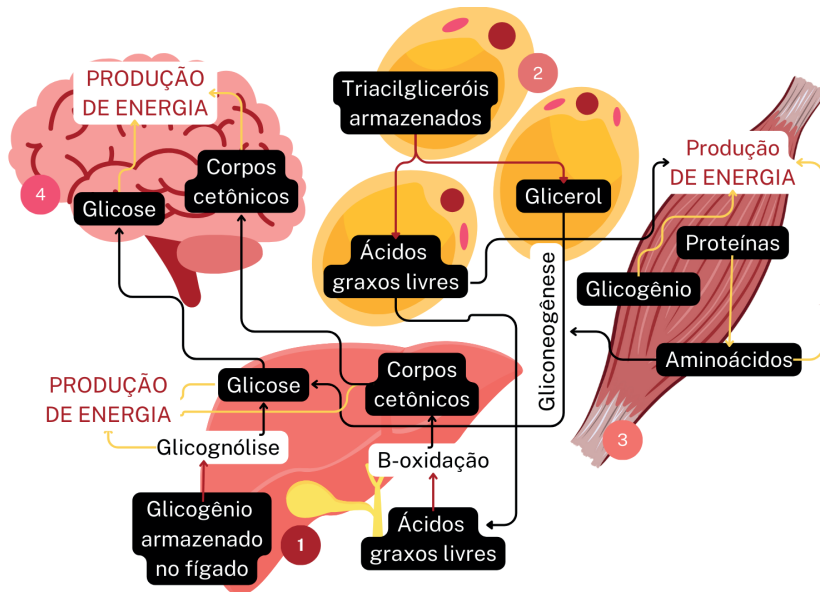


Figura 1. Metabolismo no estado de jejum, procurando a homeostasia da glicose para o encéfalo. 1) O glicogênio hepático é transformado em glicose; 2) Os lipídios do tecido adiposo tornam-se ácidos graxos livres e glicerol que entram no sangue; 3) O glicogênio muscular pode ser utilizado para produção de energia. Os músculos também utilizam ácidos graxos e degradam as suas proteínas, originando aminoácidos que entram no sangue; 4) O encéfalo pode utilizar apenas glicose e corpos cetônicos para gerar energia.

Fonte: Autoria própria, 2025.

3.2 Efeitos sobre a massa corporal

A obesidade é uma condição associada a diversos problemas de saúde, como doenças cardiovasculares e diversos tipos de câncer (WILCOX *et al.*, 2024). Portanto, em muitos casos, a redução da massa corporal pode ser benéfica para muitos organismos, e em dietas de RC, um dos principais efeitos observados é a redução de peso (RACETTE *et al.*, 2006). Estudo realizado com Camundongos machos C57BL/6 ou DBA/1, com idades entre 28 e 32 semanas, demonstrou que a RC provocou uma redução significativa na massa corporal, que se estabilizou em cerca de 70% do valor observado no grupo controle. A perda

de peso mais acentuada ocorreu nas primeiras 3 a 4 semanas após a imposição da dieta. A partir desse período, o peso do grupo controle apresentou um aumento gradual, enquanto o peso dos restritos continuou a diminuir até cerca de 70 semanas, provavelmente devido à interação entre o envelhecimento e a dieta (HARGRAVES e HENTALL, 2005).

3.3 Efeitos na função reprodutiva

Embora a RC apresentar diversos benefícios, um de seus efeitos adversos é o impacto na função reprodutiva, especialmente quando a restrição é severa. Em animais, a RC severa tem sido associada a uma redução na fertilidade e a um atraso no início da puberdade. No entanto, quando a RC é moderada, os efeitos na fertilidade são geralmente menos pronunciados e o atraso na puberdade não é significativo, sugerindo que esses efeitos negativos podem ser minimizados quando a restrição não é extrema, e os benefícios cognitivos e metabólicos podem ser obtidos sem comprometer a função reprodutiva (MCSHANE e WISE, 1996).

4 | BENEFÍCIOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NAS FUNÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central é responsável pela análise de informações, união e formação de respostas que coordenam o comportamento animal e dos seres humanos, ou seja, o SNC é a parte central e principal de comando do corpo humano, tendo como duas estruturas constituintes do seu sistema: o encéfalo e a medula espinhal, que faz a comunicação do encéfalo com os órgãos e estruturas do corpo e vice versa, assim como é responsável pelos reflexos (NETO e ORRITH, 2017).

O cerebelo faz parte do SNC, e é tradicionalmente associado ao controle motor, apresenta conexões significativas com o hipotálamo, indicando sua possível participação na regulação nutricional e na adiposidade (RACETTE *et al.*, 2006). Em virtude dessa relação, o cerebelo se configura como uma região de relevância ao se avaliar os impactos da RC. A figura 2 apresenta informações sobre a RC e o cerebelo, bem como descobertas em camundongos (indicadas por letras).

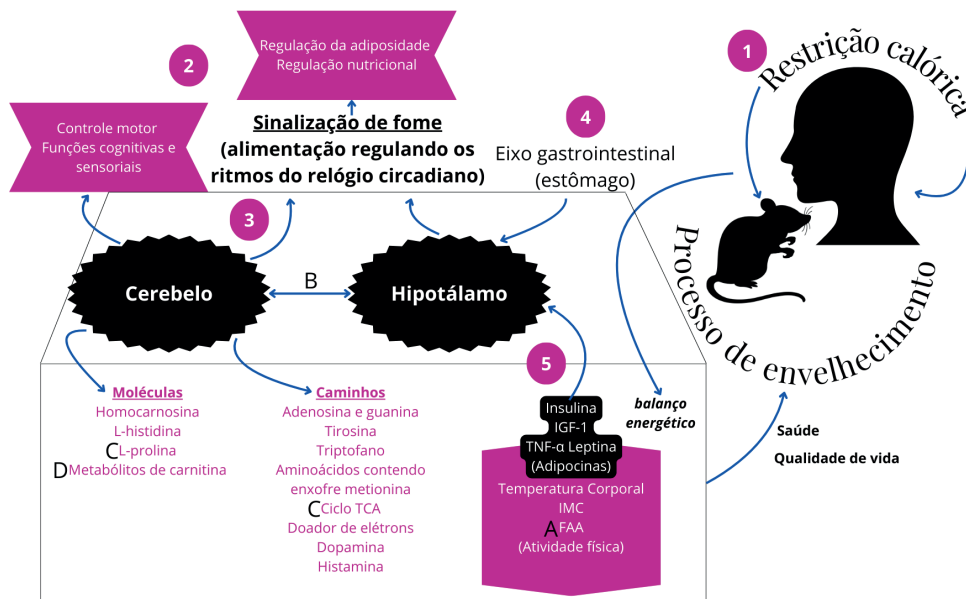


Figura 2. IMC = Índice de Massa Corporal; FAA = Atividade Antecipatória de Alimentos; IGF-1 = Fator de Crescimento semelhante à insulina-1; ciclo TCA= Ciclo do Ácido Tricarboxílico; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral- α . A) Camundongos sob restrição apresentam altos níveis de FAA por 2h antes da alimentação e esse comportamento foi inversamente correlacionado com fatores que regulam o equilíbrio energético, como leptina, insulina, TNF- α e IGF-1. B) Dados em Green *et al.* apontam um papel crucial para o cerebelo em respostas fisiológicas e comportamentais à ingestão de alimentos. A relação que existe entre o cerebelo e a regulação nutricional pode ser, em parte, devido a fortes conexões diretas com o hipotálamo, que é uma área associada à sinalização da fome. C) Várias mudanças metabólicas e de via agiram contra mudanças vistas em distúrbios neurodegenerativos associados à idade, incluindo aumentos no ciclo do TCA e redução da L-prolina. D) Os metabólitos da carnitina contribuíram para a discriminação entre os grupos CR.

Fonte: Autoria própria, 2025.

Em recente estudo, Green *et al.* (2021) investigaram a resposta do metaboloma cerebelar de camundongos machos expostos a diferentes níveis de RC. A RC foi iniciada às 20 semanas de idade, equivalente ao início da idade adulta humana e próximo ao momento em que os camundongos atingem a maturidade esquelética. Este período inicial evita o impacto potencial da RC no desenvolvimento. Anteriormente, foi sugerido que, com a idade, o aumento do estresse oxidativo é, possivelmente, um fator que causa a perda da função cerebral relacionada à senescência em camundongos (GREEN *et al.*, 2021). Ademais, foi relatado que os tecidos envelhecem de formas diferentes entre si.

No caso do sistema nervoso central, foi observado nos camundongos que o envelhecimento impactou as diversas estruturas anatômicas em um grau distinto, pois cada uma delas tem uma resistência diferente ao estresse oxidativo endógeno. Em humanos, o cerebelo foi a região mais protegida do cérebro com a idade, uma vez que essa região acumula menos danos oxidativos do que outras regiões cerebrais. Embora haja algumas evidências sugerindo que a RC alivia o estresse oxidativo associado à idade nos cérebros

de camundongos, não foi possível explorar o estresse oxidativo diretamente no cerebelo dos camundongos analisados. Assim, é incerto se diferentes níveis de RC tiveram um impacto gradual no estresse oxidativo cerebral (ZHANG *et al.*, 2021).

Os dados metabômicos apresentados por Green *et al.* indicaram que a RC alterou o metaboloma do cerebelo de forma gradual, mesmo após um curto período de exposição (3 meses). Os autores observaram que os níveis de L-prolina, um aminoácido neuroexcitatório, no cerebelo, estavam negativamente correlacionados com o nível de RC. Foi demonstrado que a L-prolina induz a destruição de células neurais no hipocampo de ratos, resultando em patologias semelhantes às observadas nas doenças de Alzheimer e Huntington, sugerindo que a redução nos níveis de L-prolina pode ter um efeito neuroprotetor. Além disso, Green *et al.* evidenciaram que diversos metabólitos da carnitina, um cofator essencial para a oxidação mitocondrial de ácidos graxos, apresentaram aumentos significativos sob RC. Estudos realizados em humanos e camundongos sugerem que o aumento desses metabólitos da carnitina desempenha um papel positivo na restauração do metabolismo energético cerebral, o que poderia gerar efeitos benéficos em transtornos depressivos e na doença de Alzheimer, ambos altamente prevalentes na população geriátrica (GARCÍA-FLORES e GREEN, 2021).

O cerebelo exerce um papel crucial no comportamento alimentar e, por meio da regulação dos ritmos do relógio circadiano, mostrou estar envolvido na coordenação da atividade antecipatória de alimentos (FAA). Como mencionado anteriormente, camundongos submetidos à RC apresentam elevados níveis de FAA por até duas horas antes da alimentação, comportamento este que foi inversamente correlacionado com fatores circulantes que regulam o equilíbrio energético, como leptina, insulina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (RADLER; HALE; KENT, 2014). Camundongos com circuitos cerebelares prejudicados não demonstram o comportamento antecipatório de alimentos quando desafiados com RC. Esses achados sugerem um papel essencial do cerebelo nas respostas fisiológicas e comportamentais à RC. A relação entre o cerebelo e a regulação nutricional pode ser, em parte, atribuída às fortes conexões diretas com o hipotálamo, uma região cerebral fundamental na sinalização da fome (VELLOSO, 2006). O hipotálamo controla o equilíbrio energético por meio de sinais como leptina e insulina, cujos níveis circulantes estão relacionados ao conteúdo de gordura corporal; entretanto, a insulina também aumenta rapidamente após a ingestão alimentar. A regulação do equilíbrio energético envolve não apenas a integração de sinais de leptina e insulina, mas uma interação complexa entre diversos tecidos e sinais, incluindo adipocinas como adiponectina, interleucina-6 e TNF- α , além de hormônios peptídicos intestinais como grelina e colecistocinina, que desempenham papéis essenciais na regulação da ingestão alimentar e manutenção do peso corporal. Além de sua prevalência no hipotálamo, os receptores de leptina também estão amplamente expressos no cerebelo. Esses dados indicam a relevância do cerebelo não apenas em sua associação com a atividade motora

somática, comportamento e memória, por meio de funções cognitivas e sensoriais, mas também como um potencial coordenador da leptina, regulação nutricional e adiposidade (GREEN *et al.*, 2021).

Foi recentemente proposto que a RC desempenhasse um papel crucial na promoção da sobrevivência de células-tronco neuronais, principalmente por meio de mecanismos independentes de NMDA, os quais parecem envolver fatores neurotróficos como o BDNF. Fontan-Lozano *et al.* (2007) demonstraram que camundongos submetidos a uma dieta de jejum intermitente a longo prazo apresentaram melhorias nas funções cognitivas, bem como um aumento na plasticidade sináptica nos circuitos hipocâmpais, mediado por mecanismos dependentes das subunidades NR2B do receptor NMDA. Além disso, as subunidades BDNF e NR2B dos receptores NMDA foram superexpressas em camundongos submetidos à RC (FONTAN-LOZANO *et al.*, 2007). É possível que mecanismos pré-sinápticos, nos quais o BDNF modula a transmissão glutamatérgica por meio da fosforilação de TrKB, estejam envolvidos. Ademais, um estudo recente demonstrou que as alterações relacionadas à idade nas subunidades específicas do receptor NMDA na região CA3 do hipocampo foram atenuadas pela RC. Este estudo também evidenciou os efeitos da RC nos níveis de proteínas sinápticas na região CA3, bem como no desempenho comportamental em tarefas dependentes do hipocampo, fornecendo dados valiosos para o desenvolvimento de miméticos que possam prevenir declínios relacionados à idade no aprendizado e na memória (SHARMA; KAUR, 2005).

5 | BENEFÍCIOS DA RESTRIÇÃO CALÓRICA AO LONGO DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo multifatorial que envolve uma série de mudanças biológicas, fisiológicas e estruturais no organismo humano. Estas alterações frequentemente aparecem em modificações na composição corporal, como o aumento da gordura abdominal e redução da massa muscular e densidade mineral óssea. Além disso, observa-se um declínio nas funções de diversos sistemas, como o cardiovascular, renal, digestivo, pulmonar e imunológico, o que afeta a qualidade de vida e a capacidade funcional. (PORTO *et al.*, 2012; LOMBARD *et al.*, 2005; KRABBE *et al.*, 2004; VERZIJL *et al.*, 2000) Essas transformações não ocorrem de forma isolada, e são influenciadas por uma série de fatores biológicos e celulares, muitos dos quais estão inter-relacionados. Entre os mais significativos, destacam-se o estresse oxidativo, a inflamação crônica, as alterações no metabolismo lipídico. Uma das principais abordagens para mitigar esses efeitos é a RC, que tem se mostrado promissora ao promover o retardamento do aparecimento de doenças crônicas associadas à idade, como doenças metabólicas, câncer, e diversas patologias neurológicas, aumentando a longevidade e a qualidade de vida (PORTO *et al.*, 2012; LOMBARD *et al.*, 2005; KRABBE *et al.*, 2004; VERZIJL *et al.*, 2000).

5.1 Doenças Metabólicas

As alterações nas principais vias do metabolismo energético observadas em idosos, como o aumento nos níveis circulantes de lipídios, desempenham papéis cruciais no desenvolvimento da resistência à insulina, processo importante para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, o qual contribui para o desenvolvimento de outras disfunções celulares e na ocorrência de diversas patologias associadas ao envelhecimento (MOST *et al.*, 2017). Em roedores, a RC induziu melhora significativa na sensibilidade à insulina com implicações importantes para a prevenção de doenças metabólicas, como a diabetes mellitus tipo 2, caracterizando a RC como uma importante forma de evitar o desenvolvimento desta doença (TIMIRAS *et al.*, 2005). Além disso, a resistência à insulina está associada ao aumento do risco de comprometimento cognitivo e ao desenvolvimento de demência, sendo um fator de risco amplamente reconhecido na progressão da doença de Alzheimer. Ao melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a inflamação sistêmica, a RC pode ter efeitos benéficos na função cerebral e na prevenção de doenças neurodegenerativas (ARBO *et al.*, 2018).

5.2 Inflamação e Estresse Oxidativo

Um dos fatores prevalentes no processo de envelhecimento é o estresse oxidativo, que está envolvido no aparecimento de danos funcionais associados ao avanço da idade (SILVA; FERRARI, 2011). O estresse oxidativo ocorre quando há um desbalanço entre a geração de compostos oxidantes - derivados do metabolismo do oxigênio, principalmente na cadeia transportadora de elétrons - e a ação de mecanismos biológicos antioxidantes, que tem como objetivo neutralizar estes compostos reduzindo o dano oxidativo em estruturas biológicas, como no DNA, lipídios e proteínas celulares (BARBOSA, *et al.*, 2010). No envelhecimento do SNC, ocorre uma lesão inflamatória crônica, onde os genes responsáveis por reparar lesões oxidativas ou responder ao estresse celular são ativados de forma mais intensa, provocando ainda mais danos ao sistema (FINCH, 2003). A RC pode contribuir na diminuição deste processo inflamatório, assim como os próprios danos diretos causados pelo estresse oxidativo ao provocar o aumento de defesas antioxidantes e diminuição de espécies reativas de oxigênio, como o anion superóxido e peróxido de hidrogênio, principalmente nas regiões mitocondriais (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

5.3 Câncer

Ao longo do envelhecimento, a capacidade de reparo de danos ao DNA é comprometida, ocasionando diversos danos funcionais sistêmicos e contribuindo de forma significativa para o aparecimento de neoplasias, como o câncer (LÉA MONTÉGUT; LÓPEZ-OTÍN; KROEMER, 2024). A RC se mostra ser um método eficaz de mitigar estes efeitos

do envelhecimento. Um estudo de Birkisdóttir *et al.* (2023), camundongos deficientes em ERCC1, um gene associado ao reparo do DNA, foram submetidos a uma dieta de RC de 30%. Ao avaliar os danos teciduais no sistema nervoso, os camundongos submetidos a RC apresentaram significativa preservação de células Purkinje, enquanto os camundongos com alimentação *ad libitum* apresentaram maior degeneração deste tipo celular, causadas por consequência de danos ao DNA presentes no envelhecimento, sugerindo que uma dieta de RC pode auxiliar na redução de danos genotóxicos aos neurônios, muito estudados no processo de envelhecimento, atuando na ativação de proteínas denominadas sirtuínas, que desempenham um papel crucial no reparo do DNA e na proteção contra o estresse oxidativo (BIRKISDÓTTIR *et al.*, 2023).

5.4 Funções Digestivas

O sistema nervoso entérico (SNE), que regula a função gastrointestinal, é um dos que mais sofre com o envelhecimento. O SNE é responsável por coordenar a motilidade intestinal, a absorção de nutrientes e a secreção de substâncias no trato gastrointestinal. Com a idade, há uma degeneração dos neurônios mioentéricos, o que compromete o funcionamento adequado do sistema digestório. Em estudos realizados com roedores, observou-se que a perda desses neurônios está associada à disfunção gastrointestinal, que pode se manifestar como constipação, diminuição da motilidade intestinal e outros problemas digestivos (BERNARD *et al.*, 2009). Essas alterações estruturais no SNE podem ser modificadas por intervenções dietéticas, como a RC, que tem demonstrado, em modelos animais, preservar a integridade deste sistema. Reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo no trato gastrointestinal, a restrição pode prevenir ou retardar a degeneração neuronal. Embora os seus efeitos no SNE humano ainda precisem ser mais bem compreendidos, os estudos em roedores sugerem que a modulação da dieta pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a função gastrointestinal em idosos (ANTEBI, 2007).

5.5 Memória

Estudos recentes indicam que a prática de RC prolongada tem mostrado efeitos positivos na manutenção da memória, particularmente em camundongos machos de meia-idade. Esse efeito neuroprotetor é atribuído a uma série de fatores interligados, que incluem a preservação das funções neurais essenciais, como a plasticidade sináptica e a neurogênese, e também o possível retardamento da degeneração das estruturas cerebrais associadas ao envelhecimento, como o hipocampo, uma região crítica para processos de aprendizagem e memória. Isso sugere que essa intervenção não apenas auxilia na manutenção das funções cognitivas, mas também pode prevenir ou minimizar os efeitos da senescência cerebral (PATEL *et al.*, 2005). Apesar destas observações, foi constatado um

aumento de marcadores de estresse oxidativo no giro dentado do hipocampo, uma área do cérebro diretamente envolvida na formação de novas memórias e na adaptação a novos estímulos. Embora o aumento do estresse oxidativo tenha sido tradicionalmente associado à deterioração neuronal e ao envelhecimento precoce, algumas evidências sugerem que ele pode desempenhar um papel adaptativo em respostas fisiológicas à RC, possivelmente relacionado à ativação de processos celulares protetores. No entanto, esse aumento do estresse oxidativo pode também gerar consequências adversas, uma vez que o acúmulo excessivo de espécies reativas de oxigênio (ROS) pode comprometer a integridade celular, especialmente a do DNA, e resultar em danos estruturais e funcionais nos neurônios (PATEL *et al.*, 2005).

5.6 Plasticidade Neuronal

A neuroplasticidade, um fenômeno fundamental para o cérebro, que consiste na capacidade do sistema nervoso de se reorganizar, formar novas conexões neuronais e adaptar-se a novas experiências ou desafios, está diretamente relacionada à preservação das funções cognitivas (ARBO *et al.*, 2018). A RC se mostra eficaz não apenas para retardar o desenvolvimento de patologias associadas aos processos de envelhecimento, mas também para promover a neuroplasticidade. Ademais, estudos em mamíferos demonstraram que a RC pode melhorar a função cognitiva ao aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF é uma proteína que desempenha um papel fundamental na sobrevivência, desenvolvimento e plasticidade neuronal, além de proteger os neurônios contra o estresse oxidativo e a excitotoxicidade, processos que estão frequentemente envolvidos no declínio cognitivo relacionado à idade. A RC tem mostrado, em modelos experimentais, aumentar a produção de BDNF, resultando em melhorias na memória e no aprendizado (CHENG e MATTSON, 1994). Embora ainda haja muitas questões a serem resolvidas, particularmente no que se refere aos mecanismos subjacentes da RC e suas interações com o envelhecimento cerebral, as evidências acumuladas até o momento apontam para a importância de abordagens dietéticas como ferramentas para melhorar a saúde cerebral e retardar os efeitos do envelhecimento.

No estudo realizado por Sharma e Kaur (2005), foi avaliado o efeito da RC de curto prazo (3 meses) sobre a expressão de marcadores de plasticidade neuronal, como a molécula de adesão celular neural (NCAM) e sua forma polissialilada (PSA-NCAM), nas regiões do hipocampo, hipotálamo e córtex piriforme de ratos tratados com ácido cáínico e ratos controles. Além disso, a expressão da proteína ácida fibrilar glial (GFAP) foi analisada para investigar o impacto da RC na reversão da gliose reativa induzida pelo ácido cáínico. O PSA-NCAM foi previamente descrito como envolvido na sinalização de fatores de crescimento, como o BDNF. O ácido cáínico, um agonista do receptor de glutamato, provoca excitotoxicidade significativa no hipocampo, resultando em convulsões epiléticas

e morte neuronal, particularmente em neurônios piramidais da região CA3 do hipocampo, giro dentado, amígdala e córtices piriforme e entorrinal. A excitotoxicidade induzida por ácido caínico gera um padrão neurodegenerativo similar a diversas condições neurológicas comuns. Os resultados deste estudo confirmaram o efeito neuroprotetor da RC, evidenciado pela redução dos níveis de GFAP e o aumento da expressão dos marcadores de plasticidade neuronal NCAM e PSA-NCAM (GILLETTE-GUYONNET e VELLAS, 2008).

5.7 A restrição calórica na neuropatologia β -Amilóide

Nas últimas décadas, houve avanços significativos na compreensão dos fatores de risco genéticos e ambientais associados às condições neuropatológicas β -Amilóide, bem como na elucidação das alterações moleculares que conduzem à disfunção e degeneração neuronal nas regiões cerebrais afetadas. Entre os mecanismos implicados na doença de Alzheimer estão o estresse oxidativo, anormalidades metabólicas e agregação de proteínas. A doença é caracterizada principalmente pela formação de placas extracelulares compostas por agregados de peptídeos β -amiloides (A β) (WANG *et al.*, 2017). Wang *et al.* relataram que um regime alimentar de RC previne a geração de peptídeos A β e a deposição de placas neuríticas no cérebro de um modelo murino da doença de Alzheimer, por meio de mecanismos que promovem a atividade anti amiloidogênica da α -secretase. Em seu estudo, Patel *et al.* investigaram os efeitos da RC de curto prazo em dois modelos transgênicos para a doença de Alzheimer, APP (swe/ind) (J20) e APP (swe) + PS1 (M146L) (APP + PS1). A RC resultou em uma redução substancial no acúmulo de placas A β em ambas as linhagens: 40% na linhagem APP (swe/ind) após 6 semanas de RC e 55% na linhagem APP + PS1 após 14 semanas. Além disso, a RC diminuiu a ativação astrocítica, conforme evidenciado pela imunorreatividade da GFAP. Esses resultados, observados em camundongos transgênicos para a doença de Alzheimer, são consistentes com dados epidemiológicos que associam dietas ricas em calorias a um maior risco de desenvolvimento da doença (GILLETTE-GUYONNET e VELLAS, 2008).

A RC tem se mostrado como uma conduta de inúmeros benefícios para a saúde em diversos âmbitos, incluindo no envelhecimento saudável. Diversos estudos acerca do assunto mostram a relação da RC com o envelhecimento, seja na diminuição da ocorrência de sintomas de doenças degenerativas, ou até mesmo na redução do estresse oxidativo (WEINDRUCH e SOHAL, 1997). Em outras palavras, os danos causados pelo desgaste da senescência e de várias doenças relacionadas ao envelhecimento podem ser atenuados a partir da RC.

REFERÊNCIAS

ANTEBI, A. When less is more. *Nature*, v. 447, p. 536–537, 2007.

ARBO, B. D., NICHES, G., ZANINI, P. et al. Aging affects the response of female rats to a hypercaloric diet. *Experimental Gerontology*, v. 101, p. 7-12, 2018,

ATALAY, B., DOGAN, S., GUDU, B. O., et al. Neurodegeneration: Effects of calorie restriction on the brain sirtuin protein levels. *Behav Brain Res.* v. 476, n. 115258, 2025.

BARBOSA, K. B. F., COSTA, N. M. B., ALFENAS, R. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista De Nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BERNARD, C. E., GIBBONS, S. J., GOMEZ-PINILLA, P. J., et al. Effect of age on the enteric nervous system of the human colon. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 21, p. 746-e46, 2009.

BIRKISDÓTTIR, M. B. et al. Purkinje-cell-specific DNA repair-deficient mice reveal that dietary restriction protects neurons by cell-intrinsic preservation of genomic health. *Frontiers in aging neuroscience*, v. 14, p. 1095801, 2023.

BJORNTORP, P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, v. 14, n. 12, p. 1132-1143, 1991.

CANTÓ, C.; AUWERX, J. Calorie Restriction: Is AMPK a Key Sensor and Effector? *Physiology*, v. 26, n. 4, p. 214–224, ago. 2011.

CARDOSO, A. S., JAPIASSÚ, A. T., CARDOSO L. S., et al. O processo de envelhecimento do sistema nervoso e possíveis influências da atividade física. *Publicatio UEPG*, v. 13 n. 4, 2007.

CHENG, B., MATTSON, M. P. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res.* v. 640, n. 1-2, p. 56-67, 1994.

CICALI, K. A., TAPIA-ROJAS, C. Synaptic mitochondria: A crucial factor in the aged hippocampus. *Ageing Res Rev*, v. 101, p. 102524, 2024.

COMBS, T. P., BERG, A. H., RAJALA, M. W., et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, v. 52, n. 2, p. 268-76, 2003.

DAMOISEAUX, J. S. Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*, v. 160, p. 32-40, 2017.

DIAB, R., DIMACHKIE, L., ZEIN, O., et al. Intermittent Fasting Regulates Metabolic Homeostasis and Improves Cardiovascular Health. *Cell Biochem Biophys*, v. 82, n. 3, p. 1583-1597, 2024.

DOS SANTOS, H. M., BERTOLLO, A. G., MINGOTI, M. E. D., et al. Dementia and depression: Biological connections with amyloid β protein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, v. 134, n. 5, p. 563-573, 2024.

EISENBERG, T. et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature Cell Biology*, v. 11, n. 11, p. 1305–1314, 1 nov. 2009.

FINCH, C. E. The biology of aging in model organisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* v. 17, n. 2, p. S39-41, 2003.

FONTÁN-LOZANO, Ángela et al. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 38, p. 10185-10195, 2007.

GARCÍA-FLORES, L. A., GREEN, C. L. Of Mice and Men: Impacts of Calorie Restriction on Metabolomics of the Cerebellum, *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 76, n. 4, p. 547–551, 2021.

GENARO, P. S. SARKIS, K. S., MARTINI, L. A. O efeito da restrição calórica na longevidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, p. 667-672, 2009.

GILLETTE-GUYONNET, S., VELLAS, B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 11, n. 6, p. 686-92, 2008.

GREEN, C. L., MITCHELL, S. E., DEROUS, D., 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*, v. 76, n. 4, p. 601–610, 2021.

HARGRAVES, W. A., HENTALL, I. D. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. *Pain*. v. 114, n. 3, p. 455-461, 2005.

HANSEN, B., ROOMP, K., EBID, H., et al. Perspective: The Impact of Fasting and Caloric Restriction on Neurodegenerative Diseases in Humans. *Adv Nutr.* v. 15, n. 4, p. 100197, 2024 .

INGRAM, D.K. et al. Dietary restrictipn benefits learning and motor performance of aged mice. *J Gerontol*, v. 42, n. 1, p. 78-81, 1987.

KATANBAF M. N., DUNNINGTON, E. A., SIEGEL, P. B. Restricted feeding in early and late-feathering chickens. 1. Growth and physiological responses. *Poult Sci.* v. 68, n.3, p. 344-351, 1989.

KATANBAF, M. N. Restricted feeding in early and late-feeding chickens. 1. Growth and physiological responses. *Poultry Science*, v. 68, p. 344-351, 1989.

KERNDT, P. R., NAUGHTON, J. L., DRISCOLL, C. E., et al. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med.* v. 137, n. 5, p. 379-99, 1982.

KRABBE, K. S., PEDERSEN, M., BRUUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* v. 39, n. 5, p. 687-99, 2004.

LÉA MONTÉGUT; LÓPEZ-OTÍN, C.; KROEMER, G. Aging and cancer. *Molecular cancer*, v. 23, n. 1, 18 maio 2024.

LOMBARD, D. B., CHUA, K. F., MOSTOSLAVSKY, R., et al. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell.* v. 120, n. 4, p. 497-512, 2005.

MADEO, F. et al. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metabolism*, v. 29, n. 3, p. 592–610, mar. 2019.

MCCAY, C. M., et al. The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*, v. 10, p. 63-79, 1935.

MCSHANE, T. M., WISE, P. M. Life-long moderate caloric restriction prolongs reproductive life span in rats without interrupting estrous cyclicity: effects on the gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone axis. *Biol Reprod*, v. 54, n. 1, p. 70-75, 1996.

MICHALSEN, A. Prolonged Fasting as a Method of Mood Enhancement in Chronic Pain Syndromes: A Review of Clinical Evidence and Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, v. 14, p. 80–87, 2010.

MOROI-FETTERS, S. E., MERVIS, R. F., LONDON, E. D., et al. Dietary restriction suppresses age-related changes in dendritic spines. *Neurobiol Aging*, v. 10, n. 4, p. 317-322, 1989.

MOST, J. et al. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing research reviews*, v. 39, p. 36-45, 2017.

NETO, A.; ORRITH, L. Histologia do Sistema Nervoso: Diversidade Celular e Suas Localizações. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ed, v. 8, p. 74-93, 2017.

OWEN, O. E., SMALLEY, K. J., D'ALESSIO, D. A., et al. Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. *Am J Clin Nutr*, v. 68, n. 1, p. 12-34, 1998.

PATEL, N. V., GORDON, M. N., CONNOR, K. E., et al. Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging*, v. 26, n. 7, p. 995-1000, 2005.

PORTO, G. S., PEREIRA, J. N. B., TIBÚRCIO, V. G., et al. Effect of caloric restriction on myenteric neuroplasticity in the rat duodenum during aging. *Auton Neurosci*. v. 168, n. 1-2, p. 43-47, 2012.

RACETTE, S. B., WEISS, E. P., VILLAREAL, D. T., et al. One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue, *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 61, n. 9, p. 943–950, 2006.

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*, v. 38, p. 13-24, 2014.

SHARMA, S., KAUR, G. Neuroprotective potential of dietary restriction against kainate-induced excitotoxicity in adult male Wistar rats. *Brain Res Bull*, v. 67, n. 6, p. 482-91, 2005.

SILVA, W. J. M. DA; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 14, n. 3, p. 441–451, 2011.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Artmed editora, 2017.

SMITH, C., MARKS, A. D., LIEBERMAN, M. *Bioquímica médica básica de Marks: uma abordagem clínica* - 2. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2007.

SPADARO, O., YOUM, Y., SHCHUKINA, I., et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science*, v. 375, n. 6581, p. 671-677, 2022.

SPEAKMAN, John R.; MITCHELL, Sharon E. Caloric restriction. *Molecular aspects of medicine*, v. 32, n. 3, p. 159-221, 2011.

TÁBARA, L. C., SEGAWA, M., PRUDENT, J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 26, n.2, p. 123-146, 2025.

TIMIRAS, P. S., YAGHMAIE, F., SAEED, O., et al. The ageing phenome: caloric restriction and hormones promote neural cell survival, growth, and de-differentiation. *Mech Ageing Dev*, v. 126, n. 1, p. 3-9, 2005.

VELLOSO, Lício A. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 165-176, 2006.

VERZIJL, N., DEGROOT, J., OLDEHINKEL, E., et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *Biochem J*. v. 350, Pt 2(Pt 2), p. 381-387, 2000.

WANG, Min Jeong et al. Oligomeric forms of amyloid- β protein in plasma as a potential blood-based biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, v. 9, p. 1-10, 2017.

WEINDRUCH, R., SOHAL, R. S. Caloric intake and aging. *New England Journal of Medicine*, v. 337, n. 14, p. 986-994, 1997.

WILCOX, N. S., AMIT, U., REIBEL, J. B., et al. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*, v. 21, n. 9, p. 617-631, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and health, 2024. Disponível em: <http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 11/02/2025.

WU, X., MOTOSHIMA, H., MAHADEV, K., et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*, v. 52, n. 6, p. 1355-63, 2003.

ZHANG, Li et al. Beneficial effects on brain micro-environment by caloric restriction in alleviating neurodegenerative diseases and brain aging. *Frontiers in Physiology*, v. 12, p. 715443, 2021.