

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ENVELHECIMENTO VASCULAR

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ENVELHECIMENTO VASCULAR

Envelhecimento biológico *versus* cronológico



Seminário Focado do JACC

Magda R. Hamczyk, PHD,^{a,b,c} Rosa M. Nevado, MS,^{a,b} Ana Baretino, MS,^{a,b} Valentín Fuster, MD, PHD,^{a,d} Vicente Andrés, PHD^{a,b}

RESUMO

O envelhecimento é o principal fator de risco para doença vascular e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares subsequentes, os quais são as principais causas de morte no mundo todo. Em uma população que envelhece progressivamente, é essencial o desenvolvimento de biomarcadores precoces que identifiquem de forma eficiente indivíduos com alto risco de desenvolver dano vascular acelerado, com o objetivo final de melhorar a prevenção primária e reduzir o impacto socioeconômico e na atenção à saúde da doença cardiovascular relacionada à idade. Estudos em modelos experimentais e seres humanos identificaram nove processos extremamente interconectados que conduzem o envelhecimento nos mamíferos. No entanto, estratégias para estender o ciclo de vida e de saúde requerem compreensão das diferenças interindividuais no declínio funcional dependente da idade, conhecido como envelhecimento biológico. Esta revisão resume o conhecimento atual sobre os biomarcadores de idade biológica, os fatores que influenciam o envelhecimento biológico e as intervenções antienvhecimento, com foco nos aspectos vasculares do processo de envelhecimento e suas manifestações relacionadas a doenças cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2020;75:919-30) © 2020 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

O envelhecimento é o principal fator de risco para doença vascular e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares subsequentes, os quais são as principais causas de morte no mundo (1). O envelhecimento vascular implica degeneração e endurecimento arteriais que prejudicam a função vascular e eventualmente causam danos a órgãos-alvo, predominantemente no coração, cérebro e rim. A lesão arterial dependente da idade geralmente se manifesta clinicamente após a quinta ou sexta década de vida; no entanto, o início da doença vascular e a mortalidade associada são altamente variáveis entre os indivíduos (2). Nos extremos, estão os pacientes com síndromes de

envelhecimento prematuro e os centenários/supercen-
tenários, representando os envelhecimentos vasculares
precoce e supernormal, respectivamente (Figura 1) (3).
A observação de que os indivíduos não envelhecem no
mesmo ritmo levou ao conceito de envelhecimento bio-
lógico, também denominado envelhecimento funcional
ou fisiológico. Enquanto o envelhecimento cronológico
se refere apenas à passagem do tempo, o envelheci-
mento biológico se refere ao declínio na função. Em uma
população mundial que envelhece progressivamente, é
extremamente importante definir os mecanismos que
governam o envelhecimento vascular biológico para
reduzir sua carga socioeconômica e na atenção à saúde.



Ouça o áudio com o resumo
deste artigo, apresentado
pelo editor-chefe,
Dr. Valentín Fuster,
em JACC.org.

^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Espanha; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Espanha; ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Espanha; e ^dThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute/Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai School of Medicine, Nova Iorque, Nova Iorque. O CNIC foi financiado pelo MCNU, ISCII e pela Pro CNIC Foundation e é um Severo Ochoa Center of Excellence (SEV-2015-0505). O trabalho feito no laboratório do Dr. Andrés foi financiado pelo Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades español (MCNU) (SAF2016-79490-R) e pelo Instituto de Salud Carlos III (ISCIII0) (AC16/00091, AC17/00067, e CB16/11/00405) com financiamento conjunto do European Regional Development Fund (ERDF/FEDER, "Una manera de hacer Europa") e da Fundació Marató TV3 (122/C/2015). Dr. Hamczyk recebeu subsídios do MCNU (contrato de pós-doutorado FJCI-2017-33299). Ms. Nevado recebeu subsídios do Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (contrato de pós-doutorado FPU16/05027). Ms. Baretino recebeu subsídios do MCNU (contrato de pós-doutorado BES-2017-079705). Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 30 de outubro de 2019; manuscrito revisado recebido em 21 de novembro de 2019, aceito em 25 de novembro de 2019.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AMPK** = proteína quinase
ativada por monofosfato de
adenosina**DAC** = doença arterial
coronariana**DCV** = doença cardiovascular**DM2** = diabetes melito tipo 2**DNAmAge** = idade de metilação
do DNA**ECC** = escore de cálcio
coronariano**EMI** = espessura média-intima**mTOR** = alvo da rapamicina em
mamíferos**VOP** = velocidade da onda de
pulso**BIOMARCADORES DE
ENVELHECIMENTO VASCULAR
BIOLÓGICO**

Biomarcadores que refletem o verdadeiro estado do envelhecimento vascular são necessários para aprimorar a detecção precoce de indivíduos com alto risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV). Biomarcadores de idade biológica ideais devem superar o desempenho da idade cronológica como determinantes da morbidade e mortalidade. Além disso, sua quantificação deve ser fácil e segura, de preferência em um exame de sangue ou por uma técnica de imagem não invasiva (4).

Os indicadores de idade biológica descritos até o momento variam de escores fenotípicos e funcionais a biomarcadores moleculares. Esta seção discute os biomarcadores celulares e moleculares que refletem o declínio da função de todos os tecidos, incluindo os indicadores vasculares, estruturais e funcionais da idade vascular biológica e os biomarcadores compostos para predição da idade biológica (Figura 2).

BIOMARCADORES CELULARES E MOLECULARES.

O envelhecimento pode ser definido ao nível celular e molecular pela presença de nove características (5), algumas das quais, como o atrito dos telômeros e as alterações epigenéticas, são comumente usadas para avaliar a idade biológica humana. Os telômeros consistem em sequências repetitivas de DNA ligadas por nucleoproteínas específicas que protegem as extremidades do cromossomo (6). Os telômeros encurtam a cada divisão celular, e esse atrito pode causar senescência celular quando os telômeros atingem um comprimento crítico (6). O encurtamento do telômero dependente da idade está associado à doença arterial coronariana (DAC) e prevê tanto a mortalidade relacionada a todas as causas quando à relacionada a DCV; no entanto, ainda não se sabe se o atrito telomérico promove DCV (4,6,7).

A metilação do DNA é um mecanismo epigenético importante que regula a expressão gênica. Vários estudos identificaram locais específicos de CpG passando por alterações relacionadas à idade na metilação (8,9). Hannum et al. (10) e Horvath (11) descreveram dois preditores de idade de metilação do DNA amplamente utilizados (DNAmAges, também chamados de relógios epigenéticos) baseados nos CpGs 71 e 353, respectivamente. O DNAmAge parece ser um bom preditor de mortalidade por todas as causas e por DCV e, em menor grau, de incidência de DCV (12,13).

Durante o envelhecimento, as células somáticas acumulam mutações em seus DNAs, e essas mutações podem fornecer uma vantagem competitiva, principal-

DESTAQUES

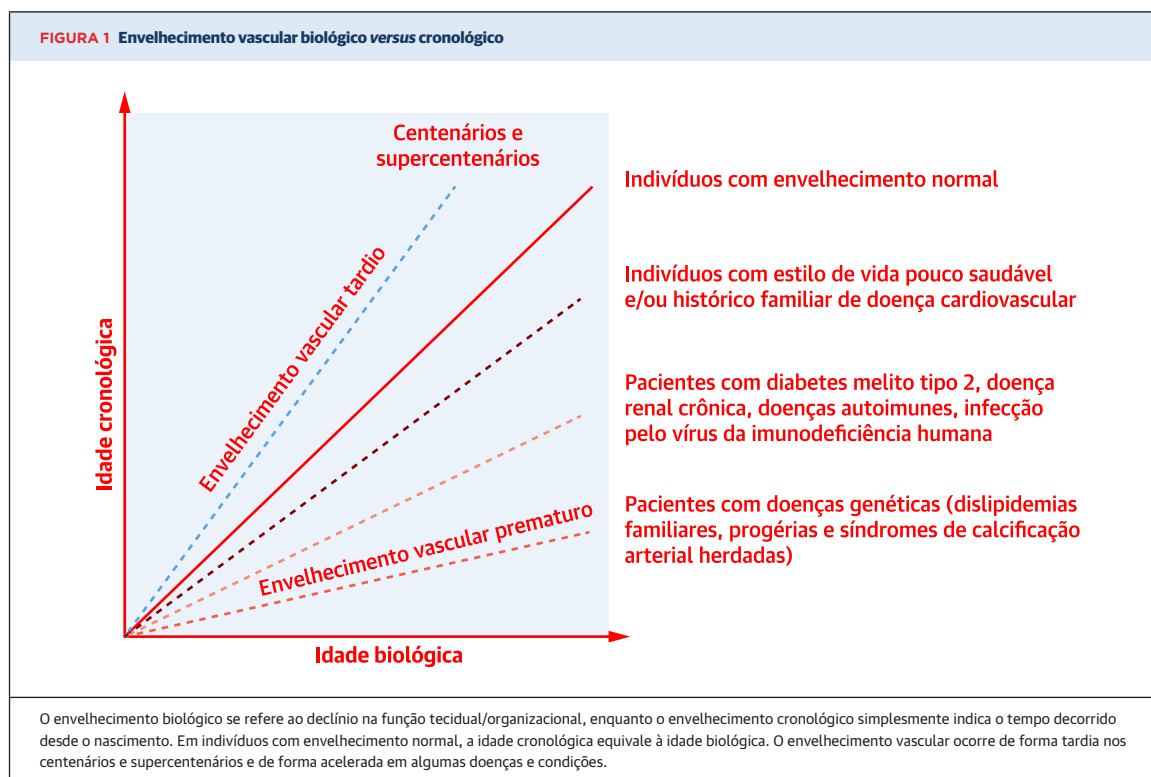
- O início e a mortalidade da doença vascular são altamente variáveis entre os indivíduos.
- A idade cronológica não é ideal para estimar o envelhecimento vascular.
- A idade vascular biológica deve ser usada para selecionar indivíduos para a prevenção precoce da doença cardiovascular.
- O envelhecimento vascular biológico pode ser direcionado por intervenções comportamentais e farmacológicas.

mente para as células altamente proliferativas, levando à expansão dos clones mutantes e ao mosaicismismo (14). A expansão de células hematopoiéticas (hematopoiese clonal) relacionada à mutação somática tem sido normalmente associada ao câncer; no entanto, achados recentes demonstraram uma associação com o risco aumentado de DCV, sugerindo um papel potencial como um dos principais fatores responsáveis pela aterosclerose. Esses achados identificam, assim, a hematopoiese clonal como um possível novo biomarcador do envelhecimento vascular (14).

Outra característica do envelhecimento é a inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*), que pode ser avaliada pela medição dos níveis de circulação de moléculas pró-inflamatórias, como a proteína C-reativa e a interleucina 6 elevadas (15). O *inflammaging*, um fator de risco para várias doenças crônicas, incluindo DCV, resulta em parte do aumento da permeabilidade intestinal e da alteração da composição da microbiota. A disbiose intestinal também tem o potencial de se tornar um estimador de idade biológica devido à sua ligação com a longevidade e doença (16).

O envelhecimento afeta os níveis de proteínas, metabólitos e outras biomoléculas nos fluidos corporais. Maiores taxas de morbidade e mortalidade foram associadas a alterações nas moléculas individuais, como o fator de crescimento insulina-símile 1, o hormônio do crescimento e as lipoproteínas de baixa densidade (17,18). Como os biomarcadores de molécula única tendem a ser muito simplistas, várias abordagens de alto rendimento foram usadas para analisar alterações relacionadas à idade no transcriptoma, no proteoma e no metaboloma à procura de um “modelo” de envelhecimento baseado em ciências ômicas mais abrangente, como o GlycanAge (GlycanAge Ltd., Londres, Reino Unido) ou os escores de idade metabólica (4).

BIOMARCADORES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS VASCULARES. Mudanças estruturais em artérias em envelhecimento incluem a fragmentação da elastina, o

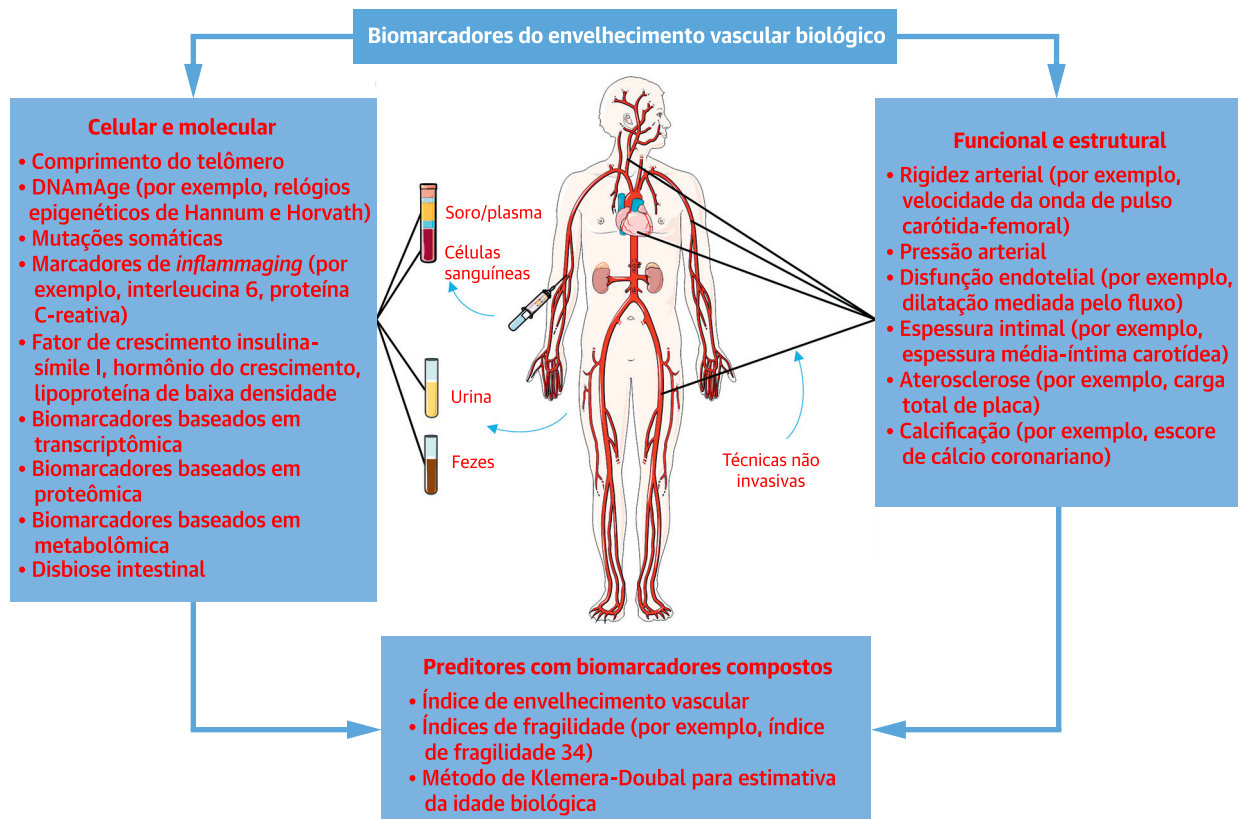


acúmulo de colágeno e a perda de células do músculo liso vascular medial, causando a redução da complacência vascular e o aumento da rigidez arterial (19). A medida de rigidez arterial mais comum é a velocidade da onda de pulso (VOP), isto é, a velocidade na qual a onda da pressão arterial se move ao longo da árvore arterial. A VOP carótida-femoral é a medida mais amplamente validada e padronizada; no entanto, as VOPs tornozelo-braço e tornozelo-coração também são populares na prática clínica (20,21). A VOP se correlaciona com a idade cronológica, e uma VOP elevada aumenta o risco de mortalidade por todas as causas e por DCV (22,23). A rigidez arterial normalmente precede e promove a hipertensão, mas a hipertensão também pode acelerar a rigidez arterial, o que indica a existência de um mecanismo de retroalimentação positivo (24). A pressão arterial também aumenta durante o envelhecimento e é associada a eventos cardiovasculares e mortalidade (25).

Outra característica comum do envelhecimento vascular é a aterosclerose, que consiste no acúmulo de placas ricas em lipídios na íntima, podendo levar a infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). A disfunção endotelial, uma das principais causas de aterogênese, pode ser medida por ultrassom como dilatação (26); e a dilatação mediada pelo fluxo diminui durante o envelhecimento e é um preditor independente de desfechos de DCV (26,27). O ultrassom vascular

também é frequentemente usado para medir a espessura média-íntima (EMI) como uma estimativa da carga de aterosclerose subclínica em grandes artérias (28,29). A EMI carotídea aumenta com a idade (30) e está associada à prevalência e incidência de morbidade e mortalidade por DCV (31). No entanto, a EMI aumentada também pode refletir processos não ateroscleróticos (30,32). Os estágios mais avançados da aterosclerose podem ser avaliados pela quantificação de vários parâmetros da placa carotídea, como presença, número, espessura, área e volume da placa (33), que superam a EMI carotídea como preditor de eventos futuros de DAC (32).

O envelhecimento vascular também é caracterizado pelo depósito de cristais de fosfato de cálcio na íntima (normalmente relacionado à aterosclerose) e na média (chamado esclerose de Mönckeberg) arteriais (34). Geralmente, os dois tipos de calcificação se desenvolvem paralelamente e nem sempre são facilmente distinguidos pelas técnicas de imagem (35). A tomografia computadorizada é considerada a técnica padrão-ouro para a quantificação do escore de cálcio coronariano (ECC) (36). Embora o ECC possa ser influenciado pela presença de calcificação medial, ele é normalmente usado como um marcador substituto para a extensão da aterosclerose, pois se correlaciona bem com a carga da placa coronariana (37). O ECC se correlaciona com a idade cronológica (38) e é um poderoso preditor da

FIGURA 2 Biomarcadores do envelhecimento vascular biológico

A idade biológica da vasculatura pode ser estimada usando biomarcadores celulares e moleculares (no sangue, na urina ou nas fezes), parâmetros vasculares funcionais e estruturais (medidos por técnicas não invasivas) ou uma combinação dos dois. Essa figura foi criada com imagens modificadas da Servier Medical Art por Servier licenciada sob uma Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. DNAmAge = idade de metilação do DNA.

incidência de mortalidade por todas as causas e por DCV (39-41). Uma calculadora de idade arterial baseada no ECC (40) está disponível gratuitamente *on-line* (42).

PREDITORES COM BIOMARCADORES COMPOSTOS.

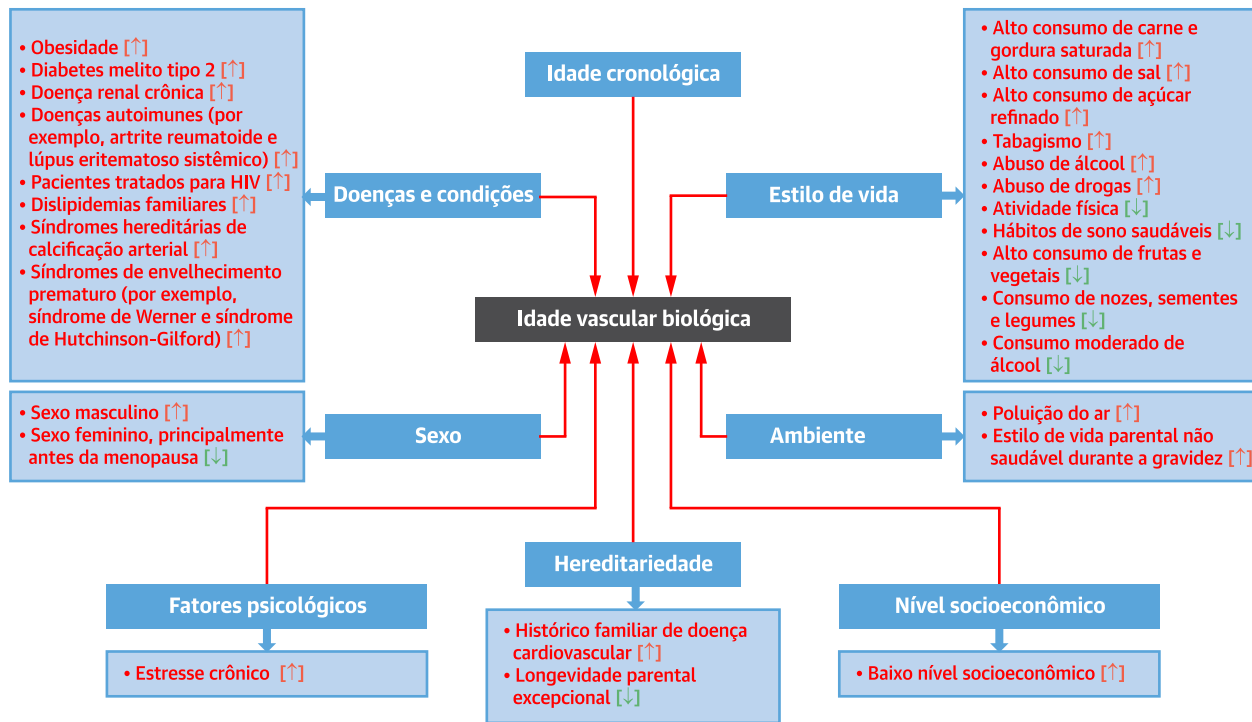
A estimativa de idade baseada em um dos biomarcadores mencionados anteriormente geralmente falha em representar a complexidade do envelhecimento e pode fornecer avaliações não ideais da idade biológica. Portanto, buscam-se melhores estimativas de envelhecimento a partir de escores compostos. Os biomarcadores compostos variam de combinações de alguns biomarcadores a escores altamente complexos desenvolvidos usando ferramentas de aprendizagem de máquina/inteligência artificial que cobrem vários aspectos do envelhecimento. Por exemplo, a predição de DCV é aprimorada pela integração da EMI carotídea com a VOP aórtica no índice de envelhecimento vascular (43). Da mesma forma, o índice de fragilidade 34, composto por 34 medidas de saúde e função em diversos sistemas corporais, incluindo a vasculatura, supera o

desempenho do DNAmAge em termos de predição de mortalidade (44). Muitos outros estimadores de idade biológica foram desenvolvidos combinando parâmetros físicos, fisiológicos e bioquímicos; por exemplo, o método de Klemra-Doubal para estimativa da idade biológica é baseado em 10 biomarcadores (45,46). No entanto, à medida que os preditores compostos de idade biológica ficam mais complexos, eles geralmente se tornam menos práticos e mais caros, dificultando, assim, sua aplicação em toda a população.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO DO SISTEMA VASCULAR

Para identificar os fatores que controlam o envelhecimento biológico, vários estudos compararam indivíduos com início precoce e indivíduos com início tardio dos sintomas de envelhecimento. Os achados em homens castrados e mulheres no período da pós-menopausa

FIGURA 3 Fatores que influenciam a idade vascular biológica



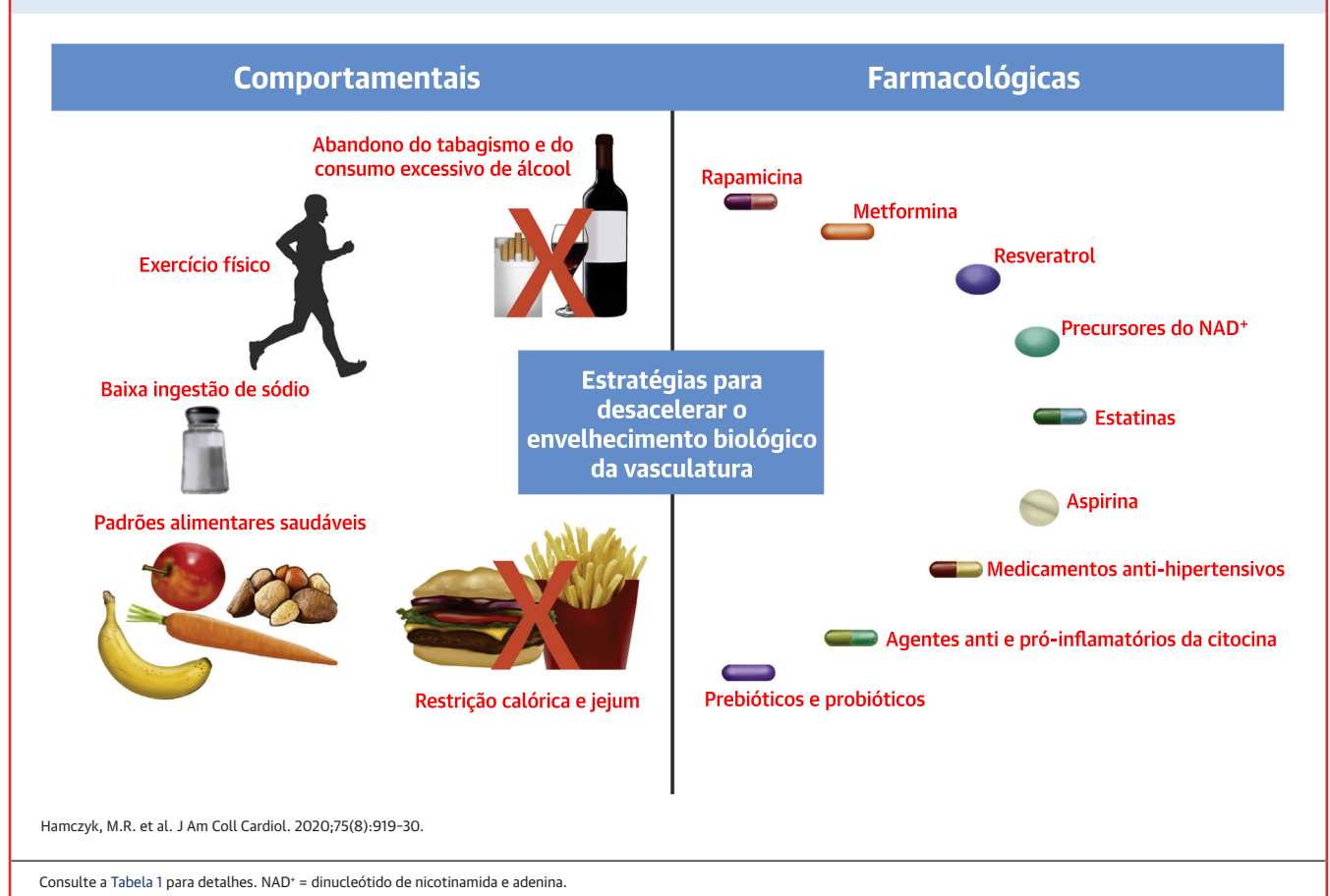
[↓] = fatores que desaceleram o envelhecimento biológico; [↑] = fatores que aceleram o envelhecimento biológico; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

forneceram informações sobre o papel dos hormônios sexuais no processo de envelhecimento. Da mesma forma, estudos com gêmeos idênticos permitiram que a contribuição de características genéticas não modificáveis para a longevidade e doença fosse estudada separadamente da influência de fatores ambientais e de estilo de vida. Indicações sobre fatores promotores de longevidade também foram obtidas em pesquisas sobre “zonas azuis”, regiões geográficas com uma proporção acima da média de centenários. Pistas nutricionais para o envelhecimento saudável se originaram a partir de uma comparação entre dietas saudáveis e não saudáveis. Informações adicionais sobre o envelhecimento vieram de pesquisas sobre condições e doenças caracterizadas por início prematuro do envelhecimento. Esta seção discute os principais fatores não modificáveis e modificáveis que influenciam a saúde vascular e a longevidade, bem como exemplos de doenças e condições caracterizadas por comprometimento vascular precoce (Figura 3).

SEXO E FATORES HEREDITÁRIOS. As mulheres têm expectativa de vida mais alta que os homens, e a grande maioria dos centenários são mulheres (47). Além disso, o risco de DAC é maior em homens, especialmente naqueles com menos de 50 anos. Consequentemente, as mulheres

apresentam telômeros mais longos (4), DNAmAges menores (4,10,12) e ECCs mais baixos (38) do que os homens da mesma faixa etária. Esse efeito dependente do sexo pode ser parcialmente atribuído ao papel vasculoprotetor do estrogênio (47). Também há um possível impacto adverso da testosterona no envelhecimento, já que foi relatado que os eunucos vivem mais do que os homens não castrados do mesmo nível socioeconômico (48). No entanto, o impacto da testosterona na saúde cardiovascular permanece controverso (49).

O ciclo de saúde e a longevidade também são crucialmente influenciados por fatores hereditários, principalmente genéticos e epigenéticos. Por exemplo, um histórico familiar de DCV aumenta o risco futuro de DCV de 40% para 75%, dependendo do grau de parentesco (50). Além disso, muitas variáveis genéticas estão associadas a um ciclo de vida excepcionalmente longo (51), e a prole de centenários apresentam sinais de baixa idade epigenética nas células sanguíneas (52). Também há diferenças étnicas em várias medidas de idade biológica e de morbidade e mortalidade por DCV (38,53). Mesmo assim, uma metanálise de estudos com gêmeos revelou que a genética é responsável por apenas 20% a 30% da variação do ciclo de vida (54), o

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Estratégias para desacelerar o envelhecimento biológico do sistema vascular

que indica que o envelhecimento e a longevidade são significativamente modulados por outros fatores, como o ambiente e o estilo de vida.

AMBIENTE E ESTILO DE VIDA. A influência do ambiente no envelhecimento vascular começa antes do nascimento através da programação *in utero* (do desenvolvimento) (55). O estilo de vida dos pais durante a gravidez pode provocar efeitos adversos na saúde da prole a longo prazo (56). Estudos de autópsia detectaram lesões ateroscleróticas em artérias de fetos e recém-nascidos de mães fumantes ou hipercolesterolêmicas (57,58), possivelmente refletindo alterações epigenéticas (59). Durante a vida pós-natal, o ritmo do envelhecimento biológico pode ser afetado por uma ampla gama de fatores ambientais e de estilo de vida. A inatividade física é um dos principais fatores de risco de mortalidade, e até mesmo pequenas quantidades de exercício reduzem a mortalidade por todas as causas e por DCV (60,61). Outro importante modulador da função vascular e do risco de DCV é a dieta. O envelhecimento saudável está associado à nutrição vegetal não processada com consumo moderado de carnes e peixes

magros, característica das dietas do Mediterrâneo e das Abordagens Dietéticas para o Controle da Hipertensão (62,63). Os principais componentes das dietas ocidentais que promovem aterosclerose e hipertensão são açúcares refinados, carnes processadas, óleos vegetais hidrogenados e altas quantidades de sal (62,63). Além dos tipos de alimentos consumidos, a quantidade de alimentos ingeridos desempenha um papel crucial no envelhecimento, e o excesso de consumo aumenta o risco de obesidade, DCV e morte. Vale notar que a excepcional longevidade dos japoneses habitantes da ilha de Okinawa, uma zona azul, é parcialmente atribuída à redução moderada e constante da ingestão de calorias (64). O tabagismo e o abuso de álcool e drogas estão definitivamente ligados ao envelhecimento vascular acelerado e à menor expectativa de vida (62,65,66). No entanto, o consumo moderado de álcool se correlaciona com menor incidência de DAC e apresenta alguns benefícios cardiometabólicos (62). Outros fatores que influenciam o envelhecimento e a longevidade são a qualidade do ar, a duração e qualidade do sono, fatores psicológicos e o nível socioeconômico (67-71).

DOENÇAS E CONDIÇÕES. Diversas condições e doenças hereditárias e adquiridas podem acelerar o envelhecimento vascular e levar à morte precoce. As condições adquiridas são frequentemente causadas por um estilo de vida pouco saudável e são altamente interconectadas. Por exemplo, a obesidade está associada à expectativa de vida reduzida, em parte devido à mortalidade cardiovascular aumentada (72). A obesidade e a distribuição de gordura influenciam várias medidas de idade vascular, incluindo a rigidez arterial, a EMI carotídea e os marcadores de inflamação. A obesidade também é um fator de risco para a diabetes melito tipo 2 (DM2), um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, resistência à insulina e aumento da mortalidade por DCV. Ainda, a DM2 é uma causa comum de doença renal crônica, a qual é caracterizada por calcificação vascular extensa e mortalidade relacionada a DCV aumentada (73).

A aterosclerose é acelerada por doenças autoimunes, como lúpus sistêmico eritematoso e artrite reumatoide, de acordo com o papel central da inflamação no envelhecimento e na doença vascular associada (74). Além disso, o envelhecimento vascular prematuro é uma apresentação comum em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, em parte devido aos efeitos colaterais dos medicamentos antirretrovirais (75).

O início precoce do envelhecimento vascular é característico de várias doenças genéticas. As dislipidemias familiares, como a hipercolesterolemia familiar, são um grupo de doenças genéticas que alteram o metabolismo lipídico e requerem tratamento farmacológico para prevenir a aterosclerose precoce (76). A calcificação arterial generalizada da infância e o pseudoxantoma elástico são síndromes herdadas associadas ao metabolismo defeituoso do pirofosfato extracelular e à calcificação arterial (77). A calcificação arterial generalizada da infância começa no útero e causa estenose calcificada grave, insuficiência cardíaca e morte nos primeiros 6 meses de vida. O pseudoxantoma elástico tem um curso mais leve e apresenta DCV. A síndrome de Hutchinson-Gilford é causada por mutações no gene LMNA e caracteriza a maioria das alterações vasculares encontradas em idosos, como aterosclerose, rigidez arterial e calcificação. Esses defeitos levam à morte na segunda década de vida, geralmente por infarto do miocárdio ou AVC (1). Pacientes com síndrome de Werner com mutações no gene WRN desenvolvem doenças relacionadas à idade, incluindo DM2, aterosclerose, infarto do miocárdio e câncer, e morrem, em média, aos 54 anos (78).

ESTRATÉGIAS PARA DESACELERAR O ENVELHECIMENTO VASCULAR

Estudos sobre fatores e doenças que aceleram e desaceleram o envelhecimento biológico identificaram

diversos mecanismos que controlam esse processo. Esta seção resume as principais intervenções comportamentais e farmacológicas direcionadas a esses processos com o potencial de promover a saúde vascular e a longevidade (Ilustração Central, Tabela 1).

ESTRATÉGIAS COMPORTAMENTAIS. Além das medidas óbvias de evitar ou abandonar o tabagismo e evitar o consumo excessivo de álcool, várias outras intervenções podem reduzir o envelhecimento biológico tanto global quanto vascular. Uma das medidas mais proeminentes é a atividade física, principalmente o exercício aeróbico, o qual está associado à redução na incidência de doenças relacionadas à idade, redução nas medidas vasculares e moleculares de idade biológica e dos fatores de risco para DCV e ao prolongamento do ciclo de vida em seres humanos (60,61,79,80-82).

Restrição de calorias e jejum são as melhores estratégias documentadas para prolongar o ciclo de vida de várias espécies-modelo (81). Mesmo sem o aumento da atividade física, a redução da ingestão de energia em pessoas obesas melhora a função endotelial e reduz a rigidez e a pressão arteriais, em parte devido à perda de peso e massa gorda (82,83). Da mesma forma, o acompanhamento de 2 anos do ensaio clínico CALERIE (*Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy/Avaliação Abrangente dos Efeitos de Longo Prazo da Redução da Ingestão de Energia*) mostrou reduções de risco de DCV (84), inflamação (64) e idade biológica em pacientes não obesos (85). No entanto, a restrição calórica sustentada pode levar à perda de massa muscular magra e densidade óssea (82), e seus efeitos de longo prazo na sobrevivência de pessoas não obesas permanecem desconhecidos.

Alterações na composição da dieta também podem ter um forte efeito modulador no envelhecimento e nas doenças vasculares. Por exemplo, as dietas do Mediterrâneo e as Abordagens Dietéticas para o Controle da Hipertensão reduzem o ganho de peso a longo prazo e estão associadas a um menor risco de eventos clínicos adversos (62). Da mesma forma, a alta ingestão de vegetais e frutas está associada à melhora da função endotelial e à diminuição da rigidez e da pressão arteriais (63,82). É possível melhorar a função arterial e reduzir o risco de DCV pelo consumo de cacau, chá, café, produtos lácteos fermentados, peixes, nozes, sementes, grãos integrais, legumes e azeite de oliva (63). Além disso, a restrição alimentar de sódio reduz a pressão e a rigidez arteriais (82).

ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS. Apesar dos inquestionáveis efeitos benéficos das estratégias comportamentais no ciclo de vida e de saúde, a adesão a esses hábitos a longo prazo costuma ser baixa. Assim, o direcionamento farmacológico de vias modificadas por

TABELA 1 Estratégias comportamentais e farmacológicas para desacelerar o envelhecimento biológico do sistema vascular

Estratégia	Intervenção ou tratamento	Efeitos benéficos	Efeitos colaterais	Ref. nº
Comportamental				
	Atividade física	Redução do risco de DCV e da mortalidade Perda de gordura abdominal e redução da relação cintura-quadril Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial e pressão arterial) Desfechos favoráveis no perfil lipídico Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Prática excessiva de exercício em idosos pode aumentar o risco de mortalidade Prática excessiva de exercício de resistência pode ter efeitos adversos na estrutura e na função cardíacas	(60,81,82,103-105)
	Restrição calórica	Redução do risco de DCV Perda de peso e massa gorda Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea) Redução do colesterol e TG Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Pode produzir perda de densidade óssea e massa muscular magra Risco de desnutrição (em pessoas magras)	(64,82,83,86)
	Jejum e dietas de jejum intermitente	Redução de peso, circunferência da cintura e gordura abdominal Redução da pressão arterial Redução de glicose, colesterol total, LDL e TG Redução dos marcadores de inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Fadiga, fraqueza e dor de cabeça Pode ser prejudicial para crianças, pessoas abaixo do peso, idosos e pacientes com DM1 e hipertensão extrema	(81,106-109)
	Alimentos e padrões alimentares saudáveis	Redução do risco de DCV e da mortalidade Redução do ganho de peso a longo prazo Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea) Desfechos favoráveis no perfil lipídico Redução dos marcadores de inflamação Efeitos positivos na composição e na diversidade da microbiota intestinal		(62,82,110,111)
	Baixa ingestão de sódio	Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial) Baixo risco de eventos cardiovasculares (?)*	Possível impacto negativo no perfil lipídico Aumento da renina, aldosterona, noradrenalina e adrenalina Queixas ortostáticas (em pacientes com doença renal crônica)	(62,63,82,112,113)
Farmacológica				
	Rapamicina e análogos	Redução da reestenose intrastent e do risco associado de eventos cardíacos adversos graves Atraso na progressão da vasculopatia do aloenxerto cardíaco Redução de rigidez arterial, pressão arterial e EMI carotídea (na comparação com outros imunossupressores em pacientes transplantados renais)	Defeitos metabólicos (hiperglicemia, hiperlipidemia, resistência à insulina e aumento da incidência de DM2) Mucosite e erupção cutânea Infecções graves Anemia, trombocitopenia Proteinúria Cicatrização comprometida	(81,88-90,92,114-116)
	Metformina	Redução do risco de DCV e da mortalidade Perda de peso e massa gorda Melhores medidas de saúde vascular (função endotelial, rigidez arterial, pressão arterial, ECC e EMI carotídea) Redução de colesterol total, LDL e TG e aumento do HDL Redução da inflamação Aumento da sensibilidade à insulina	Efeitos colaterais menores no trato gastrointestinal Hipoglicemia (quando usada com medicamentos anti-diabéticos ou insulina) Acidose láctica (quando há insuficiência renal; raro) Anemia (raro)	(82,87,115,117,118)
	Resveratrol	Perda de peso e redução da circunferência da cintura e da massa gorda Melhor fluxo sanguíneo cerebral Redução da pressão arterial (?) Redução de glicose plasmática, TG e colesterol total (?) Redução dos marcadores de inflamação (?)	Sintomas gastrointestinais leves a moderados (em doses altas) Pode neutralizar os efeitos cardioprotetores do exercício	(98,119,120)
	Precursores de NAD*	Redução da pressão e da rigidez arteriais Redução de TG e LDL e aumento do HDL	Fluxo doloroso (em doses altas)	(82,121)
	Tratamentos com citocina anti e pró-inflamatória	Redução do risco de recorrência de eventos de DCV Redução da rigidez arterial e da EMI carotídea	Aumento da incidência de infecções fatais	(82,102)
Dependente do grau da restrição de sódio. (?) = resultados inconsistentes entre os estudos; DCV = doença cardiovascular; DM1 = diabetes melito tipo 1; DM2 = diabetes melito tipo 2; ECC = escore de cálcio coronariano; EMI = espessura média-intima; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; NAD = dinucleótido de nicotinamida e adenina; TG = triglicerídeo.				

abordagens comportamentais proporciona uma alternativa mais prática. As principais cascatas de sinalização reguladas pela restrição calórica são as vias detectoras de energia e de nutrientes, incluindo as vias do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e da sirtuína (5). O envelhecimento desregula essas vias, e suas modulações farmacológicas prologam o ciclo de vida de várias espécies, incluindo os mamíferos (86,87).

A rapamicina, um inibidor da mTOR que também ativa a AMPK, é normalmente usada como um imunossu-

pressor em receptores de transplante de órgãos e como agente antiproliferativo no tratamento de alguns tipos de câncer. Comparada com outros imunossupressores, a rapamicina reduz a rigidez e a pressão arteriais e a EMI carotídea em transplantados renais, o que é sugestivo de suas propriedades vasculoprotetoras (88-90). Além disso, a rapamicina e seus análogos (*rapalogs*) apresentam propriedades antiateroscleróticas em modelos pré-clínicos e são usados clinicamente para prevenir a reestenose intrastent e a vasculopatia do aloenxerto cardíaco (91,92). No entanto, o uso da rapamicina para

promover o envelhecimento vascular saudável é limitado por efeitos colaterais adversos, incluindo hiperglicemia, hiperlipidemia e resistência à insulina (93). Pesquisas em andamento estão testando vários *rapalogs* na busca de uma alternativa mais segura, e alguns efeitos benéficos foram relatados, incluindo melhora da função imunológica e redução de infecções em idosos (94).

A metformina é o medicamento mais prescrito para a DM2 e apresenta efeitos colaterais muito leves (87). Além de aumentar a sensibilidade à insulina, a metformina tem como alvo uma série de mecanismos relacionados à idade, incluindo a ativação da AMPK e a inibição do mTOR. O tratamento com metformina reduz as medidas de idade vascular, incluindo a rigidez arterial, a disfunção endotelial e o ECC (95,96), além de diminuir o risco de DCV e a mortalidade (87).

O resveratrol é um polifenol naturalmente presente no vinho tinto, nas uvas e em outras frutas que ativa a sirtuína 1 e a AMPK e inibe a via do mTOR (97). O resveratrol apresentou efeitos vasculoprotetores em modelos pré-clínicos, e os ensaios clínicos demonstraram redução moderada da pressão arterial sistólica em pacientes hipertensos e da glicemia em pacientes com DM2; no entanto, alguns efeitos colaterais indesejáveis foram relatados, como a possível diminuição dos benefícios de exercício físico em idosos (98). Os precursores do dinucleótido de nicotinamida e adenina, como o ribosídeo de nicotinamida e o mononucleotídeo de nicotinamida, são outro grupo de ativadores da sirtuína que melhoraram o envelhecimento vascular em camundongos (99). Estudos preliminares em seres humanos sugeriram seu uso potencial para reduzir a rigidez e a pressão arteriais (100), e um ensaio clínico foi iniciado em 2019 (101).

Estratégias direcionadas à inflamação estão surgindo como potenciais terapias para combater o envelhecimento vascular (82). O bloqueio do fator de necrose tumoral α reduz a rigidez arterial e a EMI carotídea em pacientes com artrite reumatoide, e a inibição da interleucina-1 β diminui o risco de recorrência de eventos de DCV em indivíduos com infarto do miocárdio prévio e proteína C-reativa elevada (82,102). No entanto, o uso de terapias pró e anti-inflamatórias em pacientes saudáveis é limitado pelo risco aumentado de infecções fatais.

Como a disbiose intestinal contribui para o *inflammaging*, a administração de prebióticos e probióticos pode fornecer benefícios adicionais à saúde (15). Além disso, uma série de medicamentos amplamente prescritos para doenças vasculares crônicas relacionadas à idade, como aspirina, estatinas e anti-hipertensivos, também pode

ser considerada medicamento antienvelhecimento. No entanto, esses compostos atualmente não são prescritos para indivíduos saudáveis.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O dano vascular relacionado à idade não depende apenas de características hereditárias, mas também pode ser influenciado pelo estilo de vida, pelo ambiente e por doenças associadas. Portanto, as avaliações de risco de doença vascular usadas para fazer recomendações de prevenção precoce devem basear-se não na idade cronológica, mas na idade biológica. Embora vários biomarcadores de idade biológica tenham sido descritos, a correlação entre eles é menor do que a esperada (46), sugerindo que algumas estimativas da idade biológica podem refletir diferentes aspectos do processo de envelhecimento. Portanto, mais pesquisas são necessárias para validar e refinar os biomarcadores de envelhecimento existentes e identificar indicadores de envelhecimento mais acurados e robustos. Com base na identificação de fatores e doenças que alteram o ritmo do envelhecimento, várias estratégias antienvelhecimento foram propostas para promover o envelhecimento saudável e adiar o aparecimento de doenças vasculares relacionadas à idade. Atualmente, as abordagens antienvelhecimento comportamentais são as mais promissoras; no entanto, elas apresentam sérios desafios devido à adesão limitada dos indivíduos a exercícios regulares, recomendações alimentares de longo prazo e outras mudanças no estilo de vida. Por outro lado, o uso de abordagens farmacológicas para atrasar o envelhecimento em indivíduos saudáveis ainda é controverso devido aos seus potenciais efeitos colaterais a longo prazo, que podem exceder os benefícios. No entanto, está claro que as intervenções antienvelhecimento devem se concentrar em estender o ciclo de saúde em vez de apenas prolongar o ciclo de vida. Estratégias que promovem o envelhecimento saudável beneficiam não apenas os indivíduos, mas também reduzem o impacto clínico, econômico e sociológico associado ao envelhecimento progressivo da população mundial.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem a Simon Bartlett pela edição do texto em inglês.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Vicente Andrés, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain. E-mail: vandres@cnic.es. Twitter: @HamczykMagda, @CNIC_CARDIO.

REFERÊNCIAS

1. Hamczyk MR, del Campo L, Andrés V. Aging in the cardiovascular system: lessons from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Annu Rev Physiol* 2018;80:27-48.
2. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1736-43.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension* 2019;74:218-28.
4. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine* 2017;21:29-36.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.
6. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350:1193-8.
7. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Andrés V. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:805-13.
8. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, et al. Epigenomewide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. *PLoS Genet* 2012;8:e1002629.
9. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:10522-7.
10. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genomewide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013;49:359-67.
11. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115.
12. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015;16:25.
13. Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, Ernst ME, Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics* 2019;11:62.
14. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circ Res* 2018;122:523-32.
15. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:505-22.
16. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for antiaging intervention. *Ageing Res Rev* 2017;35:36-45.
17. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin resistance, and leukocyte telomere length as determinants of arterial aging in subjects free of cardiovascular diseases. *Front Genet* 2017;8:198.
18. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2018;138:2315-25.
19. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:657-63.
20. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445-8.
21. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015;66:698-722.
22. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
24. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, Lacolley P, Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ Res* 2016;118:379-81.
25. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015;386:801-12.
26. Hijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J* 2019;40:2534-47.
27. Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:531-40.
28. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 Suppl 1:III33-8.
29. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13705.
30. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830-5.
31. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
32. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-33.
33. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:1025-38.
34. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515-25.
35. Kockelkoren R, Vos A, Van Hecke W, et al. Computed tomographic distinction of intimal and medial calcification in the intracranial internal carotid artery. *PLoS One* 2017;12:e0168360.
36. Wang Y, Osborne MT, Tung B, Li M, Li Y. Imaging cardiovascular calcification. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008564.
37. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-33.
38. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.
39. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23.
40. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009;103:59-63.
41. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2016;9:568-76.
42. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Arterial Age Calculator. Available at: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/ArterialAge.aspx>. Accessed October 28, 2019.
43. Nilsson Wadström B, Fatehali AH, Engström G, Nilsson PM. A Vascular Aging Index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. *Angiology* 2019;70:929-37.
44. Kim S, Myers L, Wyckoff J, Cherry KE, Jazwinski SM. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age. *GeroScience* 2017;39:83-92.
45. Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging* 2017;12:759-72.
46. Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *Am J Epidemiol* 2018;187:1220-30.
47. Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, et al. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 2018;9:33.
48. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol* 2012;22:R792-3.
49. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:555-74.
50. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history

- of cardiovascular disease. *Can Fam Physician* 2014;60:1016.
51. Sebastiani P, Bae H, Sun FX, et al. Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging (Albany NY)* 2013;5:653-61.
52. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)* 2015;7:1159-70.
53. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, et al. Ethnic difference in proximal aortic stiffness: an observation from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:54-61.
54. Hjelmborg JB, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 2006;119:312-21.
55. Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. *Circulation* 2014;129:2066-77.
56. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018;391:1842-52.
57. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.
58. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Maturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol* 2008;24:137-41.
59. de Nigris F, Cacciatore F, Mancini FP, et al. Epigenetic hallmarks of fetal early atherosclerotic lesions in humans. *JAMA Cardiol* 2018;3:1184-91.
60. Lee D, Brellenthin AG, Thompson PD, Sui X, Lee I-M, Lavie CJ. Running as a key lifestyle medicine for longevity. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:45-55.
61. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
62. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
63. LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Nutrition and other lifestyle influences on arterial aging. *Ageing Res Rev* 2017;39:106-19.
64. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab* 2019;29:592-610.
65. Banks E, Joshy G, Korda RJ, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med* 2019;17:128.
66. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The cardiovascular effects of cocaine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:101-13.
67. Provost EB, Madhloum N. Int Panis L, De Boever P, Nawrot TS. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the metanalytical evidence. *PLoS One* 2015;10:e0127014.
68. Zhao B, Vo HQ, Johnston FH, Negishi K. Air pollution and telomere length: a systematic review of 12,058 subjects. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:480-92.
69. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:134-44.
70. Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Fahmi H, Tu MT, Guerra RO. Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: a life course perspective. *Ageing Res Rev* 2016;26:37-52.
71. Karimi M, Castagné R, Delpierre C, et al. Early-life inequalities and biological ageing: a multisystem Biological Health Score approach in Understanding Society. *J Epidemiol Community Health* 2019;73:693-702.
72. Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, et al. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2015;33:425-34.
73. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238-52.
74. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1776-85.
75. Fourie CMT, Schutte AE. Early vascular aging in the HIV infected: is arterial stiffness assessment the ideal tool? *Virulence* 2017;8:1075-7.
76. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2018;487:117-25.
77. Nitschke Y, Rutsch F. Inherited arterial calcification syndromes: etiologies and treatment concepts. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:255-70.
78. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2017;33:105-14.
79. Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC, Lima JA, Allison MA. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;230:278-83.
80. Tucker LA. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: an NHANES investigation. *Prev Med* 2017;100:145-51.
81. de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F. The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell* 2014;157:1515-26.
82. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension* 2018;71:389-402.
83. Martens CR, Seals DR. Practical alternatives to chronic caloric restriction for optimizing vascular function with ageing. *J Physiol* 2016;594:7177-95.
84. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:673-83.
85. Belsky DW, Huffman KM, Pieper CF, Shalev I, Kraus WE. Change in the rate of biological aging in response to caloric restriction: CALERIE biobank analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:4-10.
86. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 2010;328:321-6.
87. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016;23:1060-5.
88. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-86.
89. Joannidis R, Monteil C, de Ligny BH, et al. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant* 2011;11:2414-22.
90. Silva AL, Fusco DR, Nga HS, et al. Effect of sirolimus on carotid atherosclerosis in kidney transplant recipients: data derived from a prospective randomized controlled trial. *Clin Kidney J* 2018;11:846-52.
91. Kurdi A, De Meyer GRY, Martinet W. Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1267-79.
92. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft vasculopathy: the Achilles' heel of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:80-91.
93. Salmon AB. About-face on the metabolic side effects of rapamycin. *Oncotarget* 2015;6:2585-6.
94. Mannick JB, Morris M, Hockey HP, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med* 2018;10:eaaq1564.
95. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:722-30.
96. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1165-73.
97. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites—effects on metabolic health and obesity. *Nutrients* 2019;11:143.
98. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci* 2019;20:1523.
99. de Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Ageing Cell* 2016;15:522-30.
100. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun* 2018;9:1286.
101. Nicotinamide Riboside for Treating Elevated Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Middle-aged and Older Adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03821623>. Accessed October 28, 2019.

- 102.** Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens* 2012;25:644-50.
- 103.** Shetty AK, Kodali M, Upadhyaya R, Madhu LN. Emerging anti-aging strategies - scientific basis and efficacy. *Aging Dis* 2018;9:1165.
- 104.** Rossman MJ, LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Healthy lifestyle-based approaches for successful vascular aging. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:1888-900.
- 105.** Zheng G, Qiu P, Xia R, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci* 2019;11:98.
- 106.** Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015;22:86-99.
- 107.** Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2017;9:eaai8700.
- 108.** Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab* 2016;23:1048-59.
- 109.** Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* 2017;39:46-58.
- 110.** Accardi G, Aiello A, Gambino CM, Virruso C, Caruso C, Candore G. Mediterranean nutraceutical foods: strategy to improve vascular ageing. *Mech Ageing Dev* 2016;159:63-70.
- 111.** Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017;40:95-119.
- 112.** Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018;10:732.
- 113.** DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Salt and hypertension: what do we know? *Curr Opin Cardiol* 2018;33:377-81.
- 114.** Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol* 2011;6:125-9.
- 115.** Piskovatska V, Strilbytska O, Koliada A, Vaiserman A, Lushchak O. Health benefits of anti-aging drugs. *Subcell Biochem* 2019;91:339-92.
- 116.** Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez-Alemparte M, et al. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the prospective, randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1522-9.
- 117.** Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus: randomized controlled trial. *Circulation* 2018;138:2895-907.
- 118.** Adak T, Samadi A, Ünal AZ, Sabuncuoglu S. A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;92:324-32.
- 119.** Gliemann L, Schmidt JF, Olesen J, et al. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *J Physiol* 2013;591:5047-59.
- 120.** Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors—results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;189:47-55.
- 121.** Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2008;28:115-30.

PALAVRAS-CHAVE terapia antienvelhecimento, idade biológica, biomarcadores de idade biológica, idade cronológica, doença vascular