

Senoterapia: avanços científicos e potencial clínico das terapias senolíticas

Adriele Afonso Miranda¹  Amanda Camile Mancio Leal¹  Anderson Wallace Galvão Fontes¹ 
Eliel Amorim Barros²  Joseane Rodrigues da Silva³  Auriekson Noronha Queiroz¹ 

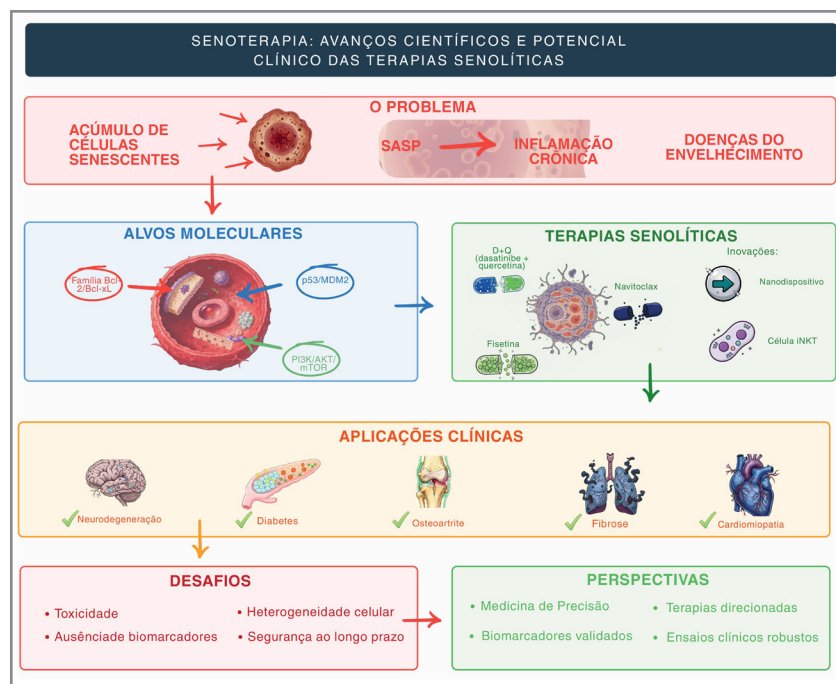
¹Universidade da Amazônia – UNAMA. Belém/PA, Brasil.

²Hospital Adventista de Belém – HAB. Belém/PA, Brasil.

³Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará – UFPA. Belém/PA, Brasil.

E-mail: auriekson@gmail.com

Resumo Gráfico



Highlights

- Senolíticos *miram* vias antiapoptóticas (SCAPs), como Bcl-2 e PI3K/AKT.
- Dasatinibe associado a quercetina e fisetina demonstram eficácia pré-clínica em múltiplas patologias.
- Biomarcadores são chave para a translação clínica da senoterapia.

Resumo

A senoterapia representa uma abordagem terapêutica emergente para combater células senescentes deletérias, cuja acumulação pró-inflamatória contribui para diversas patologias associadas ao envelhecimento. Este estudo teve como objetivo analisar e sistematizar os avanços científicos recentes na senoterapia, com ênfase em terapias senolíticas, suas inovações e potencial clínico. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura referente ao período de janeiro de 2019 a junho de 2025, conduzida em quatro bases de dados: SciELO, PubMed, ScienceDirect e Web of Science, seguindo as diretrizes PRISMA 2020 para as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Foram selecionados 15 artigos de um total de 113 publicações identificadas, com predomínio de evidências de natureza pré-clínica (13 dos 15 estudos restringiram-se a delineamentos *in vitro* ou *in vivo*) e apenas dois compostos com referência a ensaios clínicos preliminares. Os resultados evidenciam um campo em rápida expansão, com pico de produtividade científica em 2024, revelando que as terapias senolíticas visam predominantemente a modulação de vias antiapoptóticas, como a família de proteínas Bcl-2 e a via PI3K/AKT/mTOR. Agentes como a combinação dasatinibe e quercetina, fisetina e navitoclax demonstraram eficácia pré-clínica em modelos de doenças neurodegenerativas, distúrbios metabólicos, condições musculoesqueléticas e cardiovasculares, bem como na preservação de células-tronco. Contudo, desafios significativos persistem, incluindo toxicidade *on-target* (ex.: trombocitopenia induzida por navitoclax), heterogeneidade contextual da resposta entre tecidos e faixas etárias, e a ausência de biomarcadores não invasivos validados na totalidade dos estudos analisados para quantificar a carga senescente e monitorar a eficácia terapêutica. Conclui-se que a senoterapia é uma fronteira promissora, mas sua consolidação clínica requer avanços articulados em segurança, especificidade, estratificação de pacientes e padronização, para traduzir o potencial pré-clínico em aplicações efetivas na medicina do envelhecimento.

Palavras-chave: Senescência Celular. Senolíticos. Envelhecimento. Terapêutica. Medicina de Precisão.

Editor de área: Edison Barbieri
Mundo Saúde. 2026,50:e18732025
O Mundo da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.
<https://revistamundodasaude.emnuvens.com.br>

Recebido: 01 novembro 2025.

Aceito: 03 junho 2026.

Publicado: 14 julho 2026.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional representa um dos principais desafios para a saúde pública global no século XXI, impulsionando a busca por intervenções que não apenas estendam a longevidade, mas que também melhorem a qualidade de vida^{1,2}. No centro dos mecanismos biológicos do envelhecimento e de suas doenças associadas, a senescência celular emergiu como um processo fundamental³.

Trata-se de um estado de parada estável do ciclo celular em resposta a diversos estressores, no qual a célula, apesar de interromper sua proliferação, permanece metabolicamente ativa^{4,5}. Uma propriedade central das células senescentes é o desenvolvimento de um fenótipo secretor associado a senescência (SASP), caracterizado pela liberação de um conjunto de moléculas pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas. Esses fatores alteram o microambiente tecidual, podendo provocar inflamação crônica de baixo grau e contribuir para o desenvolvimento de diversas patologias^{6,7,8}.

A senescência exibe um papel dualista: em contextos agudos, atua como um mecanismo supressor de tumores e participa no reparo tecidual. Contudo, o acúmulo crônico de células senescentes ao longo da vida é deletério, estando diretamente implicado na patogênese de condições como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, fibrose e câncer⁹. Este paradoxo estabeleceu a eliminação seletiva de células senescentes como uma estratégia terapêutica de grande potencial, dando origem ao campo da senoterapia, que visa mitigar os efeitos prejudiciais dessas células³.

Dentre as abordagens senoterapêuticas, os senolíticos, compostos que induzem seletivamente a apoptose em células senescentes, representam a classe mais avançada e estudada¹⁰. O progresso no campo tem sido notável, com resultados pré-clínicos promissores que levaram à translação de compostos como o dasatinibe e a quercetina para ensaios clínicos iniciais, onde demonstraram potencial para aliviar a disfunção física em pacientes com doenças relacionadas à idade^{11,12}.

Paralelamente, o arsenal terapêutico tem se expandido com o desenvolvimento de tecnologias inovadoras que visam aprimorar a especificidade e a eficácia da senoterapia, incluindo nanotecnologia, pró-fármacos e abordagens imunoterápicas, como as células CAR-T^{13,2}. Apesar destes avanços, a aplicação clínica em larga escala das terapias senolíticas ainda enfrenta desafios significativos. Questões como potenciais efeitos fora do alvo e toxicidades associadas¹⁴, bem como a otimização da farmacocinética e dos regimes de dosagem ideais, permanecem como obstáculos a serem superados para garantir a segurança e eficácia terapêutica¹⁵.

Além desses desafios translacionais, a própria velocidade e amplitude da pesquisa recente geraram uma lacuna de conhecimento distinta. Atualmente, os resultados encontram-se fragmentados em estudos que avaliam uma gama diversificada de moléculas senolíticas em contextos patológicos e modelos experimentais muito específicos, desde o diabetes em modelos animais até a artrose em cultura de células.

Essa especialização, embora crucial para o progresso, dificulta a realização de comparações diretas sobre a eficácia, os mecanismos de ação e os perfis de segurança entre as diferentes abordagens. Falta, portanto, uma análise integrativa que consolide esses achados dispersos e ofereça uma visão clara sobre quais estratégias são mais promissoras para cada contexto clínico.

É precisamente para preencher esta lacuna que o presente artigo de revisão se propõe a analisar e sistematizar os avanços científicos na senoterapia, com foco nas terapias senolíticas. Ao mapear as tendências, inovações e o potencial translacional, buscamos responder às seguintes questões: Quais são os principais alvos moleculares e as condições clínicas visadas pelas terapias senolíticas mais estudadas? E como a eficácia e os desafios observados em estudos pré-clínicos e clínicos moldam as perspectivas futuras para sua aplicação na medicina?

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de abordagem qualitativa, do tipo revisão integrativa da literatura, conduzido segundo o referencial metodológico de seis etapas proposto por Whittemore & Knafl¹⁶ e operacionalizado conforme a sistematização de Souza, Silva e Carvalho¹⁷: (i) elaboração da pergunta norteadora; (ii) busca e amostragem na literatura; (iii) coleta de dados; (iv) análise crítica dos estudos incluídos; (v) discussão dos resultados; e (vi) apre-

sentação da síntese integrativa. Adotaram-se, complementarmente e de modo adaptado, os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020)¹⁸ relativos exclusivamente às etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, com finalidade de transparência no relato do processo de seleção. O protocolo de pesquisa foi elaborado previamente pela equipe de revisores, contendo a pergunta norteadora, os crité-

rios de elegibilidade, as bases consultadas e a estratégia de busca.

Inicialmente definiu-se a questão de pesquisa a partir da especificação dos componentes seguindo a estratégia PICOT, conforme Tabela 1^{19,20,21}. Dessa

forma, a pergunta norteadora para a condução da presente revisão integrativa será: “Quais são os principais avanços científicos na senoterapia, com foco em terapias senolíticas, desenvolvidas nos últimos anos e seus potenciais benefícios clínicos?”.

Tabela 1 - Estratégias-base para busca eletrônica de estudos.

	Estratégia PICOT
P (População/Problema)	células senescentes/senescência celular
I (Intervenção)	senoterapia/terapias senolíticas
C (Comparação)	Não se aplica (revisão de avanços)
O (Resultados/Desfechos)	avanços científicos, aplicações clínicas, benefícios terapêuticos
T (Tipo de estudo)	estudos pré-clínicos, ensaios clínicos
Estratégia de busca nas bases de dados	
Inglês	("cellular senescence" OR "senescent cells" OR "senescence") AND ("senolytic therapy" OR "senolytic" OR "senolytics") AND ("evaluation research") AND ("scientific advances" OR "clinical application" OR "therapeutic benefit")

Os unitermos utilizados para busca eletrônica de estudos sobre o tema foram predefinidos com base na estratégia PICOT e apurados nos MeSH (*Medical Subject Headings* – www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/) e nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – <https://decs.bvsalud.org/>) sendo construída a estratégia-base de busca no idioma inglês (Quadro 1), onde os unitermos foram combinados usando os operadores “AND” e “OR” para o uso dentro das distintas bases de dados eletrônicas.

A pesquisa adotou como recorte temporal o período compreendido entre janeiro de 2019 e junho de 2025, com levantamento bibliográfico realizado

entre julho e setembro de 2025 nas seguintes bases de dados da literatura científica: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect* e *Web of Science*. A estratégia-base de busca, fundamentada nos descritores apurados em MeSH e DeCS, foi adaptada à sintaxe operacional específica de cada base de dados consultada (Tabela 2), preservando-se a estrutura conceitual ancorada na estratégia PICOT. Em todas as bases foram aplicados, conjuntamente, os filtros referentes ao recorte temporal, idioma (inglês) e tipo de publicação (artigos originais completos).

Tabela 2 - Estratégias de busca aplicadas em cada base de dados eletrônica consultada.

	Estratégia de busca por base de dados eletrônica
Base de dados	String de busca aplicada
PubMed	("cellular senescence" OR "senescent cells" OR senescence) AND ("senolytic" OR senolytics OR "senolytic therapy") AND ("evaluation research" OR "scientific advances" OR "clinical application" OR "therapeutic benefit")
Web of Science	("cellular senescence" OR "senescent cells" OR senescence) AND ("senolytic*" OR "senolytic therapy") AND ("evaluation research" OR "scientific advance*" OR "clinical application" OR "therapeutic benefit")
ScienceDirect	("cellular senescence" OR "senescent cells") AND ("senolytic" OR "senolytic therapy") AND ("clinical application" OR "therapeutic benefit")
SciELO	("cellular senescence" OR "senescence") AND ("senolytic" OR "senolytic therapy")

Os critérios usados na inclusão dos artigos foram: estudos que abordem células senescentes/senescência celular relacionadas a doenças do envelhecimento ou outras patologias; desenvolvimento de terapias senolíticas como avanços científicos, aplicações clínicas e relacionados a benefícios terapêuticos; estudos pré-clínicos (*in vitro*, *in vivo*) e ensaios clínicos fase I-III e artigos completos em inglês. Por sua vez, foram excluídas pesquisas sobre envelhecimento sem foco em senescência celular com abordagens em terapias não senolíticas (Ex:

antioxidantes); revisões de literatura, opiniões de especialistas, estudos teóricos, sem grupo controle (ensaios clínicos), replicados em múltiplas bases de dados e dados incompletos ou irrelevantes para a questão PICOT.

O processo de seleção dos estudos seguiu em duas etapas. Primeiro os membros da equipe realizaram uma pré-seleção independente, com a leitura de títulos e resumos, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos utilizando o gerenciador de revisão Rayyan®. Na segunda etapa,

os textos dos artigos pré-selecionados foram recuperados para leitura completa, de modo a confirmar sua elegibilidade. Depois de ler integralmente todos os artigos, cada referência foi discutida em detalhes para obter consenso.

A extração dos dados dos textos completos foi efetuada por meio de instrumento de coleta padronizado contendo as seguintes informações: revista científica; autores; ano de publicação; local e período de estudo; objetivo; delineamento do estudo; patologia/alvo avaliado; drogas senolíticas testadas; principais resultados e conclusões.

A análise crítica dos estudos incluídos seguiu a quarta etapa do referencial integrativo de Whittemore & Knafl¹⁶, sendo conduzida de forma independente por três revisores e fundamentada em critérios qualitativos previamente acordados, a saber: (i) clareza e pertinência dos objetivos do estudo; (ii) adequação do delineamento metodológico à pergunta de pesquisa; (iii) descrição reprodutível dos métodos experimentais e dos modelos utiliza-

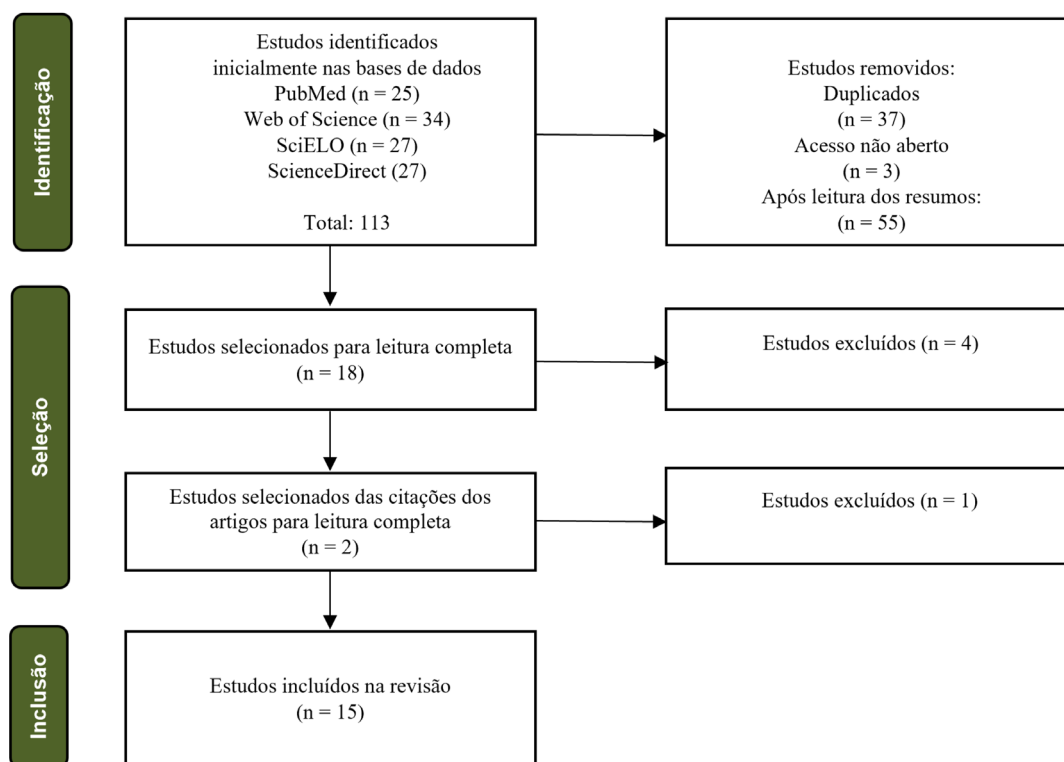
dos; (iv) consistência entre os dados apresentados e as conclusões formuladas; e (v) explicitação das limitações pelos autores originais. Por se tratar de revisão integrativa cujo escopo declarado é a síntese qualitativa do estado da arte e não a graduação da força das evidências, não foram aplicados instrumentos formais de avaliação de risco de viés ou de hierarquização da certeza da evidência. Discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso, com participação de quarto revisor quando necessário.

A partir desse instrumento, os dados foram sintetizados no programa *Microsoft Excel*, versão 2016, construindo um banco de dados de fácil acesso e manejo, que exibiu visualmente os resultados dos estudos e sínteses individuais, visando alcançar as respostas à pergunta norteadora e consequentemente ao objetivo proposto. Os processos descritos foram realizados por três revisores, trabalhando de forma independente, e as divergências resolvidas por um quarto revisor.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 113 publicações. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, conforme o

fluxograma PRISMA 2020 (Figura 1), foram selecionados 15 artigos para compor a presente revisão.



Fonte: Adaptado de Nazaré *et al.*²²

Figura 1 - Etapas de seleção de acordo com diagrama de fluxo PRISMA 2020 por meio das bases de dados consultadas.

A análise cronológica e geográfica dos estudos selecionados revela um interesse científico crescente na senoterapia, com um aumento notável nas publicações a partir de 2019 e um pico de produtividade em 2024, que concentrou quatro dos artigos analisados. Os Estados Unidos emergem como o principal polo de pesquisa, sendo o país de origem de sete estudos.

O impacto acadêmico dos trabalhos é corroborado pela publicação em periódicos de alto prestígio, como *Nature Neuroscience* e *Cell Metabolism*. O estudo de Zhang²³ apresenta o maior número de citações (953), seguido pelos de Aguayo-Mazzucato²⁴ e Thompson²⁵, com 437 e 366 citações (<https://www.connectedpapers.com/>, em 16/08/2025), respectivamente, evidenciando a alta repercussão dos achados na comunidade científica.

Principais alvos terapêuticos

Os estudos analisados convergem na identificação de vias de sobrevivência celular, conhecidas como *Senescent-Cell Anti-Apoptotic Pathways* (SCAPs), como os principais alvos dos fármacos senolíticos. A interrupção dessas vias é o mecanismo predominante para a indução seletiva da apoptose em células senescentes. A Tabela 3 sintetiza os principais alvos terapêuticos e os agentes investigados. Os alvos moleculares mais proeminentes identificados na literatura foram:

• **Vias Anti-apoptóticas (SCAPs):** A família de proteínas Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W) foi o alvo mais recorrente. Compostos como navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199) e análogos demonstraram eficácia na eliminação de células senescentes em modelos de diabetes tipo 1 e 2 e carcinoma de células escamosas orais^{24,25,26}. A fisetina também demonstrou atuar, em parte, pela inibição desta via^{27,28}.

Tabela 3 - Síntese temática dos estudos, alvos e aplicações das terapias senolíticas. Belém, Pará, Brasil, 2025.

Categoria Temática	Evidências Centrais	Contribuições Científicas	Referência
Alvos Biológicos da Senescência	- Inibição de Bcl-2/Bcl-xL: navitoclax, ABT-263, ABT-199, e ABT-737 inibem proteínas antiapoptóticas, promovendo apoptose seletiva de células senescentes (OSCC, DM1, DM2). - Via PI3K/AKT/mTOR: PF-04691502 elimina células senescentes ao inibir esta via, reduzindo marcadores como SA-β-Gal e SASP. - Estresse Oxidativo: UBX0101 reduz modificações oxidativas (PTMs) em OA pós-traumática, mais eficaz em animais envelhecidos. - SASP: Senolíticos (D+Q, fisetina) reduzem citocinas inflamatórias, mitigando disfunção tecidual.	Identifica alvos como Bcl-2, PI3K/AKT/mTOR, estresse oxidativo e SASP, elucidando mecanismos de sobrevivência de células senescentes e sua modulação por senolíticos. Demonstra avanços na compreensão molecular dos alvos senolíticos, com potencial para terapias direcionadas.	24; 25; 26; 29; 30; 31; 32.
Agentes Senolíticos	- D+Q: Eficaz em Alzheimer, tauopatia, COVID-19, OA, cardiomiopatia, e DC, reduzindo senescência, inflamação e déficits cognitivos. - fisetina: Reduz senescência em ADSCs, tecidos múltiplos e preserva função tecidual. - navitoclax/ABT-263/ABT-199: Eficazes em OSCC e diabetes, mas com trombocitopenia. - UBX0101: Reduz estresse oxidativo em OA. - Nanodispositivos: navitoclax direcionado a MMP-3 aumenta especificidade.	Compara eficácia de D+Q (ampla aplicabilidade), fisetina (potência e especificidade), e miméticos de BH3 (eficazes, mas com toxicidade). Perspectivas incluem ensaios clínicos para D+Q e fisetina, e nanodispositivos para entrega direcionada. Destaca inovações como nanodispositivos e fisetina, com tendências para terapias mais seguras e específicas.	23; 24; 25; 26; 27; 28; 30; 33; 34; 35; 36.
Mecanismos Imunológicos e Vigilância	- Ativação de iNKT elimina células senescentes, melhorando controle glicêmico (obesidade) e reduzindo fibrose pulmonar.	Identifica iNKT como um alvo imunológico para senólise. Introduce uma abordagem inovadora baseada na imunoterapia, ampliando as estratégias senolíticas.	37
Disfunção de Células-Tronco	- fisetina atenua senescência em ADSCs, preservando potencial de diferenciação para terapias celulares.	Destaca a senescência de células-tronco como alvo terapêutico. Reforça o potencial de senolíticos em melhorar terapias regenerativas como uma inovação clínica.	27

Nota: ABT-199: Venetoclax, inibidor seletivo de BCL-2; ABT-263: Navitoclax, inibidor da BCL-2; ABT-737: Inibidor de BCL-2 e BCL-xL; ADSC: Células-tronco mesenquimais de origem adiposa; AKT: Proteína quinase B; BCL-2: Proteína antiapoptótica; BclxL: Proteína antiapoptótica da família BCL-2; BH3: Sulco hidrofóbico da família BCL-2; D+Q: Dasatinibe e Quercetina; DC: Doença de Crohn; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; iNKT: Células *T natural killer* invariantes; MMP-3: Metaloproteinase de matriz 3; mTOR: Alvo mamífero da Rapamicina; OA: Osteoartrite; OSCC: Carcinoma de células escamosas oral; PF-04691502: Inibidor de PI3K/mTOR; PI3K: Fosfoinositol 3-quinase; PTM: Modificações pós-traducionais; SASP: Fenótipo secretor associado à senescência; UBX0101: Senolítico inibidor da interação MDM2 e p53.

- **Via PI3K/AKT/mTOR:** a inibição desta via central de sobrevivência celular foi validada como uma estratégia senolítica. O composto PF-04691502, um inibidor dual de PI3K/mTOR, eliminou seletivamente células senescentes e suprimiu o Fenótipo Secretor Associado à Senescência (SASP)²⁹. A quercetina e a fisetina também atuam como inibidoras desta via^{28,33}.
- **Interação p53/MDM2:** a estabilização da p53 pela inibição de sua interação com MDM2 foi outro mecanismo identificado. O composto UBX0101 demonstrou reduzir o estresse oxidativo proteico em um modelo de osteoartrite pós-traumática³⁰.
- **Metaloproteinase de Matriz 3 (MMP-3):** a so-

bre-expressão de MMP-3 por células senescentes foi utilizada como um biomarcador para a entrega direcionada de fármacos. Um nanodispositivo carregado com navitoclax demonstrou liberar o fármaco seletivamente na presença de MMP-3, aumentando a especificidade da terapia³¹.

Eficácia pré-clínica das terapias senolíticas

Os estudos selecionados forneceram evidências robustas da eficácia senolítica em uma ampla gama de modelos experimentais, abrangendo múltiplas categorias patológicas. Os principais resultados terapêuticos estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Potencial clínico da terapia senolítica explorado nos estudos selecionados. Belém, Pará, Brasil, 2025.

Categoria Patológica	Condição Específica	Agente(s) Senolítico(s)	Modelo Experimental Principal	Principais Resultados Terapêuticos	Referência
Doenças Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer (DA)	D+Q	Camundongos (APP/PS1), Tecido cerebral humano	Redução da senescência de OPCs, melhora de déficits cognitivos	23
	Tauopatia	D+Q	Camundongos (PS19)	Preservação da BHE, redução da tau hiperfosforilada, melhora cognitiva	34
	Envelhecimento Cerebral / Neuropatologia da COVID-19	navitoclax, ABT-737, D+Q, fisetina	Organoides cerebrais humanos, Camundongos (K18-hACE2)	Redução da senescência, carga viral e neuroinflamação	28
Doenças Metabólicas	Diabetes Tipo 1	ABT-199, ABT-737, navitoclax	Camundongos (NOD), Ilhotas humanas	Prevenção da destruição imunomediada de células beta senescentes	25
	Diabetes Tipo 2	ABT-263, D+Q	Camundongos (INK-ATTAC)	Melhora da homeostase da glicose e secreção de insulina	24
Doenças Musculoesqueléticas	Osteoartrite (Espontânea)	ABT-263, D+Q	Camundongos envelhecidos	Redução da dor e sensibilização periférica sem alteração do dano tecidual	35
	Osteoartrite (Pós-traumática)	UBX0101	Camundongos com ACLT	Redução do estresse oxidativo proteico na articulação	30
Medicina Regenerativa	Disfunção de Células-Tronco	fisetina	ADSCs humanas <i>in vitro</i>	Redução da senescência em ADSCs, preservando o potencial de diferenciação	27
Doenças Inflamatórias	Doença de Crohn	D+Q	Modelo <i>in vitro</i> (M-SHIME, cocultura)	Modulação da disbiose do microbioma e redução da inflamação intestinal	33
Oncologia	Carcinoma de Células Escamosas Orais	4-MU + ABT-263	Linhagens celulares de OSCC <i>in vitro</i>	Eliminação seletiva de células tumorais senescentes	26
Doenças Cardiovasculares	Cardiomiopatia do Envelhecimento	D+Q	Organoides cardíacos humanos (hCOs)	Reversão de marcadores de senescência e restauração parcial da função	36
Doenças Fibrosantes	Fibrose Pulmonar	Ativação de iNKT	Camundongos	Redução da fibrose pulmonar pela eliminação de células senescentes	37
Estratégias Inovadoras	Entrega Direcionada de Fármacos	Nanodispositivo com navitoclax	Fibroblastos WI-38 <i>in vitro</i>	Liberação seletiva de navitoclax na presença de MMP-3	31
Doenças Relacionadas à Idade (Modelo Geral)	Biologia Celular / Senescência	PF-04691502	Fibroblastos NIH-3T3 <i>in vitro</i>	Eliminação de células senescentes com baixa toxicidade para células normais	29
Doenças Relacionadas à Idade (Modelo Geral)	Descoberta de Fármacos	Gingerenone A	Múltiplos extratos <i>in vitro</i>	Identificação de um novo senolítico de origem natural	32

Nota: 4-MU: 4-metilumbeliferona; ACLT: Transecção do ligamento cruzado anterior; APP/PS1: Camundongos que expressam duas proteínas mutantes características da DA; INK-ATTAC: Expressam gene que permite a eliminação seletiva de células senescentes marcados com p16; K18-hACE2: Camundongos que expressam ACE2 humano (receptor usado pelo coronavírus); M-SHIME: Modelo de simulador do ecossistema microbiano intestinal humano; NIH-3T3: Linhagem de fibroblastos derivada de embriões de camundongo NIH/Swiss; NOD: *Non-obese diabetic*, camundongos usados para o estudo de diabetes tipo 1; PS19: Camundongos que expressam a forma mutante P301S da proteína tau.

Os benefícios observados nos modelos pré-clínicos incluem:

- **Doenças Neurodegenerativas e Envelhecimento Cerebral:** em modelos de Doença de Alzheimer e tauopatia, a combinação dasatinibe e quercetina (D+Q) reduziu a senescência de células progenitoras de oligodendrócitos, diminuiu a carga de beta-amiloide e a hiperfosforilação da tau, preservou a integridade da barreira hematoencefálica e melhorou os desfechos cognitivos^{23,34}. Múltiplos senolíticos, incluindo D+Q e fisetina, também mitigaram a neuroinflamação e a carga viral em modelos de neuropatologia da COVID-19²⁸.

- **Desordens Metabólicas:** em modelos de diabetes tipo 1, a eliminação de células beta senescentes com inibidores de Bcl-2 preveniu a destruição autoimune²⁵. Em modelos de diabetes tipo 2, o tratamento com ABT-263 ou D+Q melhorou a homeostase da glicose e a secreção de insulina²⁴.

- **Patologias Musculoesqueléticas e Medicina Regenerativa:** em modelos de osteoartrite, senolíticos reduziram a hipersensibilidade à dor e o estres-

se oxidativo proteico^{30,35}. No campo da medicina regenerativa, a fisetina atenuou a senescência em culturas de células-tronco mesenquimais de origem adiposa (ADSCs), preservando seu potencial de diferenciação²⁷.

- **Outras Patologias:** a eficácia senolítica foi também demonstrada na modulação do microbioma intestinal em um modelo de Doença de Crohn³³, na reversão de marcadores de envelhecimento em organoides cardíacos humanos³⁶, na eliminação seletiva de células de carcinoma oral²⁶ e na redução da fibrose pulmonar através da ativação de células iNKT³⁷.

Síntese comparativa dos parâmetros farmacológicos

A análise integrada dos 15 estudos permitiu sistematizar comparativamente os compostos e estratégias investigadas quanto a parâmetros farmacológicos centrais, tais como, potência, especificidade, perfil toxicológico e estágio de desenvolvimento, conforme sumariza a Tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros farmacológicos comparativos das terapias senolíticas investigadas nos estudos selecionados. Belém, Pará, Brasil, 2025.

Composto / estratégia	Alvo molecular	Potência (modelo)	Especificidade	Toxicidade reportada	Estágio	Referência
Navitoclax (ABT-263)	Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w (BH3-mimético)	IC ₅₀ ≈ 0,43 µM em WI-38 senescentes (IR); 100 mg/kg VO <i>biweekly</i> em camundongos envelhecidos; 50 mg/kg/dia por 4-5 dias por ciclo em INK-ATTAC	Eliminação seletiva de β-Gal ⁺ <i>in vitro</i> ; ação ampla sobre células senescentes; sem alteração da contagem imune	Trombocitopenia e neutropenia <i>on-target</i> ; perda óssea trabecular relatada	Pré-clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	24; 25; 28; 31; 35
Venetoclax (ABT-199)	Bcl-2 seletivo	25 mg/kg VO em dias alternados por 2 semanas em camundongos NOD	Eliminação seletiva de células β senescentes sem alteração de contagens de CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /B/macrófagos	Toxicidade hematológica reduzida vs. navitoclax (alvo estrito Bcl-2)	Pré-clínico <i>in vivo</i>	25
ABT-737	Bcl-2, Bcl-xL (BH3-mimético)	100 mg/kg VO em dias alternados por 2 semanas (NOD); 5 µM em organoides cerebrais humanos	Redução seletiva de SA-β-Gal e SASP em organoides	Toxicidade hematológica esperada (perfil análogo ao navitoclax)	Pré-clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	25; 28
Dasatinibe + Quercetina (D+Q)	Múltiplas tirosinoquinases (D); HIF-1α, BCL-2, PI3K (Q)	5 mg/kg D + 50 mg/kg Q VO semanal em modelos murinos diversos; 12 mg/kg D + 50 mg/kg Q VO semanal por 24 semanas (PS19); 250 nM D + 10 µM Q <i>in vitro</i> ; 0,25 µM D + 10 µM Q em organoides cardíacos	Amplo espectro; redução de ~40% de células senescentes <i>in vitro</i> ; modulação de NF-κB, IFNγ e IL-1α	Modulação paradoxal de citocinas (IL-8 elevada em DC); efeitos adversos limitados em ensaios clínicos prévios	Pré-clínico <i>in vivo</i> ; ensaios clínicos fase I/II em curso	23; 24; 28; 33; 34; 35; 36
Fisetina	PI3K/AKT, BCL-2, modulação de SASP (flavonoide)	50 µM (dose ótima) em ADSCs; concentração equivalente em organoides cerebrais	Eliminação dose-dependente; reduz 43,7% de C12FDG ⁺ com perda de viabilidade global de 17,5%; preserva potencial de diferenciação em ADSCs	Sem toxicidade significativa relatada nos modelos analisados; permeabilidade à BHE	Pré-clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ; ensaios clínicos preliminares	27; 28

continua...

Composto / estratégia	Alvo molecular	Potência (modelo)	Especificidade	Toxicidade reportada	Estágio	Referência
PF-04691502	PI3K/AKT/mTOR (inibidor dual)	5 µM (dose ótima) em fibroblastos NIH-3T3 senescentes; janela seletiva 5–10 µM	Sem efeito sobre células normais a 5 e 10 µM; redução de SA-β-Gal, p16INK4a e SASP	Sem toxicidade relevante para células não senescentes na faixa testada	Pré-clínico <i>in vitro</i>	29
UBX0101	Inibidor da interação p53–MDM2	1 mM em 10 µL PBS, injeção intra-articular a cada 2 dias após ACLT	Eficácia idade-dependente; redução de modificações oxidativas em joelho artrítico envelhecido	Eficácia limitada em camundongos jovens; sem dados de toxicidade hematológica	Pré-clínico <i>in vivo</i> (administração local)	30
4-MU + ABT-263 (combinação sequencial)	Inibidor da síntese de ácido hialurônico (HAS3) + BH3-mimético	0,5–1 mM 4-MU induz senescência em OSCC, seguido de ABT-263 senolítico	Estratégia de dois passos (indução de senescência + senólise seletiva); restrita a OSCC <i>in vitro</i>	4-MU: derivado cumarínico considerado de baixa toxicidade; ABT-263: ver acima	Pré-clínico <i>in vitro</i>	26
Nanodispositivo NPs(Nav)@MMP-3	Liberção responsiva a MMP-3; entrega direcionada de navitoclax	IC ₅₀ senescentes ≈ 0,43 µM; IC ₅₀ proliferantes = 61,62 µM	Índice senolítico ampliado 5× vs. navitoclax livre; proteção de células não senescentes	Atenuação significativa da toxicidade off-target do navitoclax livre	Pré-clínico <i>in vitro</i> (fibroblastos WI-38)	31
Gingerenona A	Pró-apoptótico; redução de Bcl-xL; modulação de SASP (composto natural)	20 µM em fibroblastos WI-38 senescentes; ativo em 24–48 h	Sem efeito sobre células proliferantes a 10 e 20 µM; redução de IL-6 e CCL-2	Sem toxicidade relevante na faixa testada	Pré-clínico <i>in vitro</i>	32
Ativação de iNKT (α-galactosilceramida)	Imunossenólise mediada por células T natural killer invariantes	Injeção sistêmica de α-Gal-Cer em modelos murinos de HFD e de fibrose pulmonar por bleomicina	Citotoxicidade preferencial conservada em iNKT humanas	Mecanismo endógeno; sem toxicidade off-target sistêmica relatada	Pré-clínico <i>in vivo</i>	37

Nota: Bcl-2: B-cell lymphoma 2; Bcl-xL: B-cell lymphoma extra large; BH3: domínio Bcl-2 homology 3; BHE: barreira hematoencefálica; IC₅₀: concentração inibitória mediana; HFD: high-fat diet; HIF-1α: fator induzível por hipóxia 1 alfa; iNKT: células T natural killer invariantes; IR: radiação ionizante; MMP-3: metaloproteinase de matriz 3; mTOR: mammalian target of rapamycin; OSCC: carcinoma de células escamosas oral; PI3K: fosfoinositol 3-quinase; SA-β-Gal: β-galactosidase associada à senescência; SASP: senescence-associated secretory phenotype; VO: via oral.

Os principais padrões observados foram:

- **Convergência mecanística:** a inibição das vias anti-apoptóticas SCAPs concentrou a maior parte das estratégias investigadas, presente em onze dos quinze estudos, com destaque para os inibidores Bcl-2/Bcl-xL^{25,26,28,31,35}, a combinação D+Q^{23,24,28,34,36} e a fisetina²⁷. A inibição da via PI3K/AKT/mTOR configurou abordagem alternativa documentada em apenas um composto isolado²⁹. As demais estratégias (interação p53/MDM2, imunossenólise e inibição da síntese de ácido hialurônico) foram representadas por estudos individuais^{26,30,37}.

- **Gradiente de potência:** os BH3-miméticos clássicos demonstraram atividade em concentrações nanomolares a baixas micromolares, com IC₅₀ de 0,43 µM para o navitoclax em fibroblastos WI-38 senescentes³¹ e dose oral eficaz entre 25 e 100 mg/kg em modelos murinos^{24,25,35}. Os compostos de origem natural, fisetina e gingerenona A, atuaram em concentrações superiores, da ordem de 20 a 50 µM²⁷. O PF-04691502 apresentou janela ativa intermediária, entre 5 e 10 µM²⁹.

- **Especificidade e estratégias de segunda geração:** compostos de segunda geração ampliaram a janela terapêutica em relação aos BH3-miméticos

não direcionados. O nanodispositivo NPs(Nav)@MMP-3 elevou em cinco vezes o índice senolítico do navitoclax (IC₅₀ proliferantes/IC₅₀ senescentes = 61,6/0,43 µM)³¹. A ativação de células iNKT por α-galactosilceramida apresentou citotoxicidade preferencial conservada em células humanas³⁷. A gingerenona A e o PF-04691502 mostraram seletividade para células senescentes sem afetar a viabilidade de células proliferantes nas faixas testadas²⁹.

- **Perfil toxicológico:** a toxicidade *on-target* relacionada à inibição de Bcl-xL, manifestada como trombocitopenia e neutropenia transitórias, foi reportada como limitação dos BH3-miméticos clássicos³¹. A combinação D+Q apresentou modulação paradoxal de citocinas em modelo de doença de Crohn, com elevação de IL-8 concomitante à redução de TNF-α e CXCL-10³³. O UBX0101 demonstrou eficácia idade-dependente, com benefício superior em camundongos envelhecidos³⁰.

- **Estágio de desenvolvimento:** os compostos analisados distribuíram-se em três estratos: (i) validação restrita a modelos *in vitro*, representada pelo PF-04691502, gingerenona A, combinação 4-MU + ABT-263 e nanodispositivo NPs(Nav)@MMP-3^{26,29,31}; (ii) validação *in vivo* em modelos murinos

ou em organoides humanos, abrangendo a maioria dos compostos^{23,24,25,28,30,33,37}; e (iii) referência a ensaios clínicos preliminares, registrada apenas para a combinação D+Q e para a fisetina em condições associadas ao envelhecimento^{23,28,34}. Nenhum dos estudos selecionados constituiu ensaio clínico de fase III com desfechos clínicos primários.

Os resultados demonstraram que o panorama atual das terapias senolíticas em relação ao plano mecanístico ocorre com predomínio numérico das estratégias direcionadas às vias SCAPs, particularmente sobre a família Bcl-2, com as demais classes de alvos representadas, cada uma, por estudos isolados. Adicionalmente, os mesmos compostos foram aplicados a um espectro diversificado de contextos clínicos (doenças neurodegenerativas, metabólicas, articulares, cardiovasculares, pulmonares, oncológicas e intestinais), com registros de respostas sítio-específicas dentro do mesmo composto, exemplificadas pela modulação divergente de citocinas pela combinação D+Q em ambiente intestinal³³ e pela eficácia idade-dependente do UBX0101 em modelo articular³⁰.

No plano farmacológico, observou-se concentração de estudos que avaliaram BH3-miméticos clássicos (faixa nanomolar a baixas micromolares),

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão consolidam as evidências de que as terapias senolíticas constituem uma fronteira terapêutica com potencial para o tratamento de múltiplas doenças crônicas associadas ao envelhecimento. Para além do mapeamento dos avanços recentes na identificação de alvos moleculares e na validação de compostos, a análise integrada dos 15 estudos selecionados permite articular os mecanismos subjacentes à senescência celular e posicionar criticamente os desafios translacionais que condicionam a aplicação clínica desta abordagem.

Um eixo mecanístico recorrente nos estudos analisados é a centralidade do fenótipo secretor associado à senescência (SASP) como elo entre a célula senescente individual e a disfunção tecidual de caráter sistêmico. O SASP, constituído por citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e metaloproteinases, não apenas perpetua a inflamação local como influencia o crescimento de células vizinhas saudáveis e induz senescência de modo não autônomo, fenómeno demonstrado por Thompson *et al.* ao evidenciarem a transmissão parácrina do SASP de células beta senescentes a ilhotas humanas íntegras²⁵, e consistente com a observação de Fan *et al.* de que o SASP influencia o crescimento de células vizinhas e promove inflamação crônica²⁹.

Decorre dessa centralidade a articulação do SASP com o sistema imune: a falha da imunovigilân-

cia na depuração de células senescentes é apontada como motor de seu acúmulo tecidual, e Arora *et al.* identificaram as células *T natural killer* invariantes (iNKT) como mecanismo endógeno de imunossenólise, ativável por α -galactosilceramida e dependente do reconhecimento de CD1d sobre-expresso em pré-adipócitos senescentes³⁷. Essa interface SAS-P-imunidade manifesta-se também no sistema nervoso central, onde Yao *et al.* demonstraram que a senólise por dasatinibe e quercetina (D+Q) promove a transição da microglia de um estado associado à doença para um estado homeostático³⁴, e Zhang *et al.* evidenciaram que a remoção de células progenitoras de oligodendrócitos senescentes reduz a neuroinflamação no microambiente das placas de beta-amiloide²³.

Em complemento, os estudos registram ampla variabilidade nos métodos empregados para indução de senescência celular: radiação ionizante, exposição a doxorubicina, ativação oncogênica, dieta hiperlipídica e envelhecimento natural, e diversidade dos desfechos primários avaliados em cada estudo. Importante destacar a sub-representação da etapa clínica no conjunto selecionado: treze dos quinze estudos restringem-se a delineamentos pré-clínicos *in vitro* ou *in vivo*; apenas dois compostos, combinação D+Q e fisetina, figuram com referência a ensaios clínicos preliminares; e nenhum dos estudos selecionados constitui ensaio clínico de fase III com desfechos clínicos primários. Outra característica identificada nas pesquisas é a ausência, em todos os 15 estudos, da utilização de biomarcadores não invasivos validados para quantificação da carga senescente *in vivo* e para o monitoramento longitudinal da resposta terapêutica às estratégias de intervenção avaliadas.

Um segundo eixo mecanístico que emerge da análise é a participação do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial na biologia da senescência. Chin *et al.* posicionam a acumulação de dano oxidativo proteico, produzido por espécies reativas de oxigênio (ROS) derivadas do metabolismo e da respiração celular, como característica compartilhada do envelhecimento biológico, demonstrando que a senólise por UBX0101 reduz a modificação oxidativa de proteínas na articulação artrítica envelhecida³⁰.

Convergem com esse achado os dados de Sca-

lise *et al.*, nos quais organoides cardíacos humanos tratados com doxorrubicina exibiram aumento de estresse oxidativo e dano ao DNA, revertidos pela combinação D+Q³⁶, e os de Mullen *et al.*, que documentaram a elevação de ROS em células-tronco mesenquimais senescentes e sua atenuação seletiva pela fisetina²⁷. Sangfuang *et al.* acrescentam a essa articulação a dimensão do microambiente, ao descreverem que o excesso de ROS decorrente da disbiose intestinal promove inflamação crônica e facilita a conversão de células normais em senescentes, por meio da ativação de vias como o NF- κ B³³.

A dimensão metabólica da senescência constitui um terceiro eixo de integração. A célula senescente, embora detida em seu ciclo proliferativo, permanece metabolicamente ativa^{24,33}, e a via PI3K/AKT/mTOR, sensor central de nutrientes e regulador do metabolismo energético, foi validada como alvo senolítico por Fan *et al.*, que identificaram o inibidor dual PF-04691502 a partir de triagem dirigida a essa via²⁹. No plano funcional, Aguayo-Mazzucato *et al.* demonstraram que a senólise, seja pelo modelo transgênico INK-ATTAC, seja por ABT-263 oral, melhora a homeostase da glicose, a secreção de insulina e a identidade genética das células beta, posicionando a senescência da célula beta como determinante da progressão do diabetes tipo 2²⁴. Essa articulação entre senescência, metabolismo energético e função endócrina ilustra que o benefício da senólise pode transcender a simples remoção celular, restaurando programas funcionais do tecido.

Os estudos analisados também tangenciam a remodelação epigenética que acompanha a senescência: Mullen *et al.* documentaram a formação de focos de heterocromatina associados à senescência (SAHF) em células-tronco mesenquimais expandidas em cultura, bem como, sua atenuação pela fisetina²⁷, evidência que, ainda que pontual no conjunto analisado, sinaliza a reorganização da cromatina como componente do fenótipo senescente.

Em conjunto, a articulação entre SASP, estresse oxidativo, desregulação metabólica e remodelação epigenética converge para o conceito de *inflammaging*, explicitamente invocado por Sangfuang *et al.* como característica central da senescência celular, um estado de inflamação crônica de baixo grau alimentado pela secreção sustentada de mediadores pró-inflamatórios por células senescentes metabolicamente ativas³³. A supressão do SASP por compostos de origem natural, como a gingerenona A descrita por Moaddel *et al.*, reforça que a modulação desse fenótipo secretor, e não apenas a indução de apoptose, integra o repertório de ação senoterapêutica³².

A combinação D+Q, frequentemente apresentada como abordagem de amplo espectro, apresen-

ta limitações documentadas nos próprios estudos selecionados. Sangfuang *et al.* relataram que, em modelo de doença de Crohn, o D+Q não conferiu proteção adicional à integridade da barreira intestinal, com alterações não significativas nos valores de resistência elétrica transepitelial em todos os doadores avaliados, e, paradoxalmente, induziu a secreção da citocina pró-inflamatória IL-8 em paralelo à redução de TNF- α e CXCL-10³³.

Gil *et al.*, por sua vez, demonstraram que o D+Q associado ao ABT-263 não alterou a degeneração da cartilagem nem as alterações ósseas na osteoartrite espontânea, restringindo-se ao alívio da dor³⁵. E Aguado *et al.* evidenciaram que intervenções senolíticas individuais exercem efeitos substancialmente distintos sobre o SASP, o D+Q, por exemplo, não modulou a expressão de SERPINF1, ao contrário do ABT-737²⁸. Tais observações indicam que a noção de “amplo espectro” deve ser qualificada: a resposta ao D+Q é contexto-dependente e, em determinados tecidos e desfechos, ausente ou paradoxal.

Outro elemento que demanda cautela interpretativa é o predomínio de modelos murinos no conjunto de evidências analisado. O estudo de Chin *et al.* é particularmente ilustrativo: a senólise por UBX0101 produziu efeitos não apenas distintos, mas frequentemente opostos, entre camundongos jovens e envelhecidos, evidenciando que o microambiente tecidual do organismo envelhecido condiciona de forma decisiva a resposta terapêutica³⁰. Essa dependência da idade, também observada por Gil *et al.*, que reportaram benefício condroprotetor limitado em camundongos envelhecidos³⁵ implica que resultados obtidos em animais jovens podem não se traduzir para a população-alvo clínica, majoritariamente idosa.

Adicionalmente, Aguayo-Mazzucato *et al.* alertam para a ausência de marcadores universais e consistentes de senescência²⁴, e Thompson *et al.* documentaram que mesmo ilhotas humanas de doadores com diabetes tipo 1 apresentam variação substancial na expressão de marcadores de SASP, algumas sem qualquer marcador, outras com expressão abundante²⁵, o que evidencia que a heterogeneidade da senescência não é um artefato dos modelos animais, mas uma propriedade intrínseca do fenômeno.

A heterogeneidade contextual da resposta senolítica, transversal aos estudos, tem implicações diretas para o desenho de ensaios clínicos. As respostas tecido-específicas, divergência entre animais jovens e envelhecidos na articulação³⁰, modulação diferencial do SASP conforme o composto e o tecido²⁸, variação entre doadores no microambiente intestinal³³ sugerem que a senoterapia dificilmente se beneficiará de protocolos universais, demandan-

do, antes, estratificação por tipo tecidual, idade e perfil de dependência anti-apoptótica da população senescente. O sucesso de inibidores mais seletivos, como o venetoclax na prevenção da destruição autoimune de células beta no diabetes tipo 1²⁵, aponta nessa direção: o futuro da senoterapia tende à precisão, com a escolha do agente guiada pelo perfil molecular da população de células senescentes de cada patologia.

Os obstáculos à translação clínica são explicitamente reconhecidos nos estudos. A toxicidade *on-target* dos BH3-miméticos, notadamente a trombocitopenia, a neutropenia e a perda óssea trabecular associadas ao navitoclax, limita o uso sistêmico desses compostos, e Escruche-Navarro *et al.* registram que navitoclax, fisetina e D+Q foram associados a efeitos adversos em ensaios clínicos³¹. Esse desafio impulsiona o desenvolvimento de estratégias de segunda geração: o nanodispositivo responsivo à metaloproteinase de matriz 3 desenvolvido por Escruche-Navarro *et al.* amplia a janela seletiva ao liberar o navitoclax preferencialmente no microambiente senescente³¹, e a imunossenólise proposta por Aroa *et al.* migra de uma farmacologia citotóxica para a restauração de funções endógenas de vigilância imune³⁷. Ambas as abordagens representam avanço conceitual, embora permaneçam, no conjunto analisado, restritas à validação pré-clínica.

Um detalhe adicional revelado pelos estudos é a dissociação entre o alívio sintomático e o reparo estrutural. Em modelos de osteoartrite, a senólise aliviou a dor de forma robusta, por meio da redução da sinalização nociceptiva periférica e da expressão de proteínas de orientação axonal, sem

reverter o dano à cartilagem³⁵. Esse achado indica que, para determinadas condições, o benefício clínico predominante pode residir na supressão do SASP e na mitigação da inflamação crônica, posicionando os senolíticos, nesses contextos, como terapia modificadora de sintomas mais do que como terapia regenerativa estrutural, distinção que precisa ser explicitada na formulação de expectativas e desfechos clínicos.

Por fim, a articulação dos achados reitera que uma das principais lacunas para a viabilização clínica da senoterapia é a ausência de biomarcadores não invasivos e validados para quantificar a carga de senescência e monitorar a resposta ao tratamento *in vivo*, limitação explicitamente atribuída por Escruche-Navarro *et al.* à heterogeneidade do fenótipo senescente, que dificulta a identificação de um marcador universal e robusto³¹. Soma-se a isso o fato de que a segurança e a eficácia a longo prazo permanecem desconhecidas para a maioria dos compostos, e que vários dos estudos analisados, a exemplo do estudo-piloto de Sangfuang *et al.*, que reconhece a necessidade de períodos de observação mais longos e desenhos mais robustos³³, sinalizam explicitamente os limites de suas próprias inferências.

O futuro da senoterapia dependerá, portanto, da superação articulada desses desafios: a integração entre a compreensão mecanística do *crosstalk* entre SASP, metabolismo e imunidade, o desenvolvimento de estratégias de entrega de precisão e a validação de biomarcadores translacionais constituem as condições para converter os promissores achados pré-clínicos em benefício clínico concreto para os pacientes.

CONCLUSÃO

A presente revisão consolida a senoterapia como estratégia terapêutica promissora para o enfrentamento de doenças associadas ao envelhecimento, evidenciando convergência mecanística na inibição das vias antiapoptóticas (SCAPs), com predomínio dos inibidores Bcl-2/Bcl-xL e da via PI3K/AKT/mTOR. A eficácia pré-clínica de agentes como a combinação dasatinibe e quercetina, fisetina e navitoclax foi documentada em modelos diversos de doenças neurodegenerativas, metabólicas, musculoesqueléticas e cardiovasculares, com benefícios articulados à modulação do fenótipo secretor associado à senescência (SASP) e ao *crosstalk* entre senescência celular, *inflammaging* e vigilância imunológica.

Não obstante, a translação clínica efetiva permanece condicionada por desafios críticos identificados nos próprios estudos analisados: a toxicidade *on-target* dos BH3-miméticos clássicos (notadamente

a trombocitopenia induzida por navitoclax), a heterogeneidade contextual da resposta entre tecidos e faixas etárias, a dissociação entre alívio sintomático e reparo estrutural em determinadas patologias, e a sub-representação de ensaios clínicos com desfechos primários robustos no conjunto de evidências. Conclui-se que o avanço do campo dependerá da superação articulada de três frentes complementares: o desenvolvimento e a validação de biomarcadores não invasivos para quantificação da carga senescente *in vivo* e monitoramento longitudinal da resposta terapêutica; a estratificação de pacientes por tipo tecidual, idade e perfil de dependência antiapoptótica da população senescente; e a consolidação de estratégias de segunda geração, como nanodispositivos responsivos ao microambiente senescente e abordagens imunossenolíticas, capazes de viabilizar a medicina de precisão no envelhecimento.

Declaração do autor CRediT

Conceitualização: Queiroz, AN; Da Silva, JR. Metodologia: Queiroz, AN; Da Silva, JR. Análise formal: Miranda, AA; Leal, ACM; Fontes, AWG; Barros, EA. Investigação: Queiroz, AN; Miranda, AA; Leal, ACM; Fontes, AWG. Supervisão: Queiroz, AN. Redação – Primeiro Rascunho: Miranda, AA; Leal, ACM; Fontes, AWG. Redação – Revisão e Edição: Queiroz, AN. Visualização: Miranda, AA; Leal, ACM; Fontes, AWG; Barros, EA. Administração do projeto: Queiroz, AN.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não têm interesses financeiros concorrentes ou relações pessoais conhecidas que possam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Blagosklonny MV. The goal of geroscience is life extension. *Oncotarget* [Internet]. 2021 [acessado em 10 jun. 2025];12(3):131-44. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27882>
2. Lelarge V, et al. Senolytics: from pharmacological inhibitors to immunotherapies, a promising future for patients' treatment. *NPJ Aging* [Internet]. 2024 [acessado em 03 jun. 2025];10(1):12-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00138-4>
3. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med* [Internet]. 2022 [acessado em 06 jun. 2025];28(8):1556-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>
4. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2018 [acessado em 03 jun. 2025];28(6):436-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
5. Prasanna PG, et al. Therapy-induced senescence: opportunities to improve anticancer therapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2021 [acessado em 10 jun. 2025];113(10):1285-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab064>
6. Sapienza P, Mallette FA. Cellular senescence in postmitotic cells: beyond growth arrest. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2018 [acessado em 03 mai. 2025];28(8):595-607. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.03.003>
7. Englund DA, et al. Senotherapeutic drug treatment ameliorates chemotherapy-induced cachexia. *JCI Insight* [Internet]. 2024 [acessado em 10 jun. 2025];9(2):e169512. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.169512>
8. Hall SA, Lesniewski LA. Targeting vascular senescence in cardiovascular disease with aging. *J Cardiovasc Aging* [Internet]. 2024 [acessado em 10 jun. 2025];4:16. Disponível em: <https://doi.org/10.20517/jca.2023.45>
9. Childs BG, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2017 [acessado em 03 jun. 2025];16(10):718-35. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.116>
10. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med* [Internet]. 2020 [acessado em 03 jun. 2025];288(5):518-36. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13141>
11. Justice JN, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 [acessado em 10 jun. 2025];40:554-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052>
12. Hickson LJ, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of dasatinib plus quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 [acessado em 30 set. 2025];47:446-56. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.069>
13. Jin P, Duan X, Li L, Zhou P, Zou C, Xie K. Cellular senescence in cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm* (2020) [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];5(5):e542. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mco2.542>
14. Xu M, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* [Internet]. 2018 [acessado em 30 set. 2025];24(8):1246-56. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9>
15. García-Fleitas J, García-Fernández A, Martí-Centelles V, Sancenón F, Bernardos A, Martínez-Máñez R. Chemical strategies for the detection and elimination of senescent cells. *Acc Chem Res* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];57(9):1238-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00794>
16. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs* [Internet]. 2005 [acessado em 05 mai. 2025];52(5):546-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
17. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (Sao Paulo) [Internet]. 2010 [acessado em 05 mai. 2025];8(1):102-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
18. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [acessado em 05 mai. 2025];372:n71. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
19. Queiroz AN, Corrêa MV, Souza WS, Silva JR. Avaliação do cuidado farmacêutico na atenção primária à saúde: uma revisão integrativa da literatura. *Braz J Health Rev* [Internet]. 2024 [acessado em 05 mai. 2025];7(9):e75733. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n9-352>
20. Roever L, et al. Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2021;19(1):54-61.
21. Santos CM, Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007 [acessado em 05 mai. 2025];15(3):508-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023>
22. Nazaré AO, Mota LCT, Albuquerque PGS, Silva JR, Queiroz NA. O impacto da impressão 3D no desenvolvimento de medicamentos. *Rev Eletronica Acervo Saude* [Internet]. 2024 [acessado em 05 mai. 2025];24(12):e19051. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e19051.2024>
23. Zhang P, et al. Senolytic therapy alleviates Aβ-associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* [Internet]. 2019 [acessado em 30 set. 2025];22(5):719-28. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0372-9>
24. Aguayo-Mazzucato C, et al. Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes. *Cell Metab* [Internet]. 2019 [acessado em 30 set. 2025];30(1):129-42.e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.006>
25. Thompson PJ, Shah A, Ntranos V, Van Gool F, Atkinson M, Bhushan A. Targeted elimination of senescent beta cells prevents type 1 diabetes. *Cell Metab* [Internet]. 2019 [acessado em 30 set. 2025];29(5):1045-60.e10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.021>
26. Kamada K, Kurio N, Mouri Y, Kudo Y. Combination treatment with hyaluronic acid synthesis and Bcl-2 inhibitors induces senolytic elimination of oral squamous cell carcinoma cells in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];37(2):289-96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2024.09.003>
27. Mullen M, et al. Fisetin attenuates cellular senescence accumulation during culture expansion of human adipose-derived stem cells. *Stem Cells* [Internet]. 2023 [acessado em 30 set. 2025];41(7):698-710. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxad036>
28. Aguado J, et al. Senolytic therapy alleviates physiological human brain aging and COVID-19 neuropathology. *Nat Aging* [Internet]. 2023 [acessado em 30 set. 2025];3(12):1561-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00519-6>

-
29. Fan Z, et al. Inhibitor PF-04691502 works as a senolytic to regulate cellular senescence. *Exp Gerontol* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];186:112359. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112359>
30. Chin AF, et al. Senolytic treatment reduces oxidative protein stress in an aging male murine model of post-traumatic osteoarthritis. *Aging Cell* [Internet]. 2023 [acessado em 30 set. 2025];22(11):e13979. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acer.13979>
31. Escriche-Navarro B, Garrido E, Sancénón F, García-Fernández A, Martínez-Máñez R. A navitoclax-loaded nanodevice targeting matrix metalloproteinase-3 for the selective elimination of senescent cells. *Acta Biomater* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];176:405-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.01.002>
32. Moaddel R, et al. Identification of gingerenone A as a novel senolytic compound. *PLoS One* [Internet]. 2022 [acessado em 30 set. 2025];17(3):e0266135. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266135>
33. Sangfuang N, et al. Effects of senotherapeutics on gut microbiome dysbiosis and intestinal inflammation in Crohn's disease: a pilot study. *Transl Res* [Internet]. 2025 [acessado em 30 set. 2025];278:36-47. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2025.02.004>
34. Yao M, et al. Senolytic therapy preserves blood-brain barrier integrity and promotes microglia homeostasis in a tauopathy model. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];202:106711. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106711>
35. Gil TH, et al. Senolytic drugs relieve pain by reducing peripheral nociceptive signaling without modifying joint tissue damage in spontaneous osteoarthritis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2022 [acessado em 30 set. 2025];14(15):6006-27. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.204204>
36. Scalise M, et al. Senolytics rejuvenate aging cardiomyopathy in human cardiac organoids. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2024 [acessado em 30 set. 2025];223:112007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2024.112007>
37. Arora S, et al. Invariant natural killer T cells coordinate removal of senescent cells. *Med* [Internet]. 2021 [acessado em 30 set. 2025];2(8):938-50.e8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.014>
-

Como citar este artigo: Miranda, A.A., Leal, A.C.M., Fontes, A.W.G., Barros, E.A., Silva, J.R., Queiroz, A.N. (2026). Senoterapia: avanços científicos e potencial clínico das terapias senolíticas. *O Mundo Da Saúde*, 50. <https://doi.org/10.15343/0104-7809.202650e18732025P>. *Mundo Saúde*. 2026,50:e18732025.

