

Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento

Mitochondrial Metabolism, Free Radicals and Aging

Wallison Junio Martins da Silva¹
Carlos Kusano Bucalen Ferrari²

Resumo

O envelhecimento pode estar associado ao maior acúmulo de lesões celulares decorrentes das espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio derivadas do metabolismo mitocondrial. Com a progressão da idade, há acúmulo de proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA oxidados em relação a organismos jovens, de acordo com a teoria dos radicais livres. Entretanto, nem sempre os idosos ou animais envelhecidos apresentam maior estresse oxidativo que os jovens. Este artigo discute o paradoxo da teoria dos radicais livres de acordo com a teoria da biogênese da manutenção adequada do metabolismo mitocondrial. Diversos fatores podem contribuir para a redução do estresse oxidativo, como a hormese induzida pela prática regular de exercícios físicos, a restrição calórica, a ingestão de antioxidantes nutricionais e o aumento da produção de antioxidantes celulares que. Em conjunto, estes promovem a expressão das sirtuínas e das proteínas do choque térmico, protegendo a integridade e funcionalidade mitocondriais, reduzindo o estresse oxidativo e nitrosativo, o que está associado à redução do envelhecimento e aumento da longevidade.

Palavras-chave:

Envelhecimento. Estresse oxidativo. Estresse nitrosativo. Mitocôndria. Hormese. Exercício físico. Antioxidantes

Abstract

Aging may be associated with a higher accumulation of cell damage resulting from reactive oxygen species and nitrogen derived from mitochondrial metabolism. With aging, there is an accumulation of proteins, lipids, carbohydrates and DNA oxidation in relation to young bodies, according to the theory of free radicals. However, not always the elderly or aged animals have higher oxidative stress than younger people. This paper discusses the paradox of the free radical theory according to the theory of biogenesis of proper maintenance of mitochondrial metabolism. Several factors may contribute to

¹ Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Unesp. Pontal do Araguaia, SP, Brasil.

² Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Universitário do Araguaia. Barra dos Garças, MT, Brasil

the reduction of oxidative stress, such as hormesis induced by regular physical exercise, calorie restriction, dietary intake of antioxidants and increased production of cellular antioxidants. Together, these promote the expression of sirtuins and heat shock proteins, protecting the integrity and mitochondrial function by reducing oxidative and nitrosative stress, which is associated with reduced aging and increased longevity.

Key words: Aging.
Oxidative stress.
Nitrosative stress.
Mitochondria. Hormesis.
Physical exercise.
Antioxidants.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo biológico, universal, estocástico, dinâmico e progressivo, no qual ocorrem modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, afetando sua integridade e permitindo o surgimento das doenças crônicas, com impacto sobre a saúde e a qualidade de vida do idoso.¹

De acordo com o IBGE, a esperança de vida ao nascer em 1940 era de 40,5 anos, aumentando para 70,4 anos em 2007,² de modo que a população de idosos atinge cerca de 15 milhões de pessoas crescimento, colocando o país, dentro de duas décadas, entre os dez com maior população idosa.

Além do declínio funcional e cognitivo, o envelhecimento é caracterizado por alterações na expressão gênica e maior estresse oxidativo, que causa mutações e encurtamento dos telômeros. Além do encurtamento telomérico, os radicais livres danificam o DNA, sendo que o envelhecimento caracteriza-se por aumento do acúmulo de danos genéticos e redução dos reparos genômicos.³ O envelhecimento induz um maior estresse oxidativo, que aumenta a quantidade de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos oxidados, especialmente quando há declínio do metabolismo mitocondrial de ATP e aumento da produção de radicais livres e espécies reativas.^{4,7} Os estudos do grupo de Gustavo Barja, na Espanha, vêm há vários anos evidenciando que a longevidade de diversas espécies de aves e mamíferos está associada a uma baixa taxa de produção de radicais livres e espécies reativas e a uma manutenção da integridade funcional das mitocôndrias.⁸

Por várias décadas, permaneceu o paradigma criado pelo pesquisador norte-americano Denham Harman, segundo o qual os radicais livres apresentam apenas um papel deletério no processo de envelhecimento. Porém, estudos das décadas mais recentes têm evidenciado que as células e o organismo apresentam mecanismos celulares e moleculares adaptativos a doses subletais de radicais livres, induzindo vias de sinalização que aumentam a longevidade. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi revisar criticamente a teoria dos radicais livres, suas causas e consequências à luz dos mais recentes progressos no campo da biologia celular e molecular do envelhecimento.

AS ESPÉCIES REATIVAS E OS RADICAIS LIVRES DO OXIGÊNIO E NITROGÊNIO

Os radicais livres do oxigênio e nitrogênio são átomos ou moléculas que apresentam um ou mais elétrons não-pareados.⁹ Consideram-se radicais livres o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), hidroxila ($\bullet OH$) e a lipoperoxila (LOO^{\bullet}). Capazes também de reagir com moléculas celulares e teciduais, as principais espécies reativas do oxigênio, nitrogênio e cloro compreendem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ácido hipocloroso (HClO), o óxido nítrico (NO^{\bullet}) e o ânion peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$), que, em excesso, estão associadas a lesões celulares como a peroxidação de lipídeos, a oxidação de proteínas, a inativação enzimática, ativação excessiva de genes pró-inflamatórios [fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL), fator nuclear kappa beta (NFkB), fator de crescimento transformado beta (TGFB)] e danos ao DNA e aumento do risco de câncer.⁹⁻¹⁰

Estas espécies reativas estão também envolvidas em várias doenças crônicas não-transmissíveis associadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, artrite reumatóide e doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson).¹⁰⁻¹³

ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO E LESÃO CELULAR E MOLECULAR

As lesões celulares associadas ao envelhecimento incluem núcleos e complexos de Golgi distorcidos, mitocôndrias menos eficientes e retículo endoplasmático com menor tamanho.¹⁴

O estresse oxidativo provoca uma alteração dos lipídeos conhecida como peroxidação lipídica, além de danos oxidativos no DNA e proteínas (grupos carbonilas e sulfidrilas).⁹

A peroxidação lipídica altera a fluidez das membranas, provocando menor seletividade no transporte iônico e na sinalização transmembrana, o que prejudica o transporte celular.¹⁵

Localizados no citosol ou no núcleo celular, os proteassomos são proteases multicatalíticas, compostas por diversas subunidades, cuja função é a degradação de proteínas mal dobradas, modificadas ou danificadas por agentes tóxicos, especialmente as espécies reativas do oxigênio, nitrogênio e cloro.¹⁶ No decorrer da vida, a atividade do proteassomo diminui, causando menor degradação de proteínas oxidadas e aumento na agregação de proteínas, o que induz a degeneração celular e diversas doenças associadas ao envelhecimento (cardiovasculares, neurodegenerativas, degeneração e atrofia muscular).¹⁶⁻¹⁹ Recentemente, o papel deletério da oxidação de aminoácidos em proteínas foi mais bem elucidado. As espécies reativas do oxigênio inibem a enzima que edita e corrige o RNA transportador, para formar a sequência correta de aminoácidos da proteína, resultando em síntese de proteínas anômalas.²⁰ Além disso, os radicais livres oxidam os aminoácidos cisteína e metionina, provocando sérias alterações na estrutura e função das proteínas.²¹

A união entre proteínas danificadas e produtos da peroxidação lipídica dá origem ao pigmento fluorescente chamado de lipofuscina, o qual corresponde a um agregado que é armazenado nos lisossomos e constitui um biomarcador do envelhecimento que se acumula no cérebro, fígado e outros órgãos ou tecidos.^{22,23}

Os danos ao DNA incluem a formação de adutos ou ligações cruzadas de DNA e suas proteínas, bem como modificações das bases nitrogenadas que provocam alterações nas hélices de DNA, o que pode mudar a expressão gênica e favorecer a patogênese de doenças crônicas.²⁴

Além disso, o envelhecimento e os radicais livres estão associados à redução dos telômeros, fenômeno conhecido como encurtamento telomérico. A telomerase, enzima que catalisa a adição de bases nitrogenadas em sequências repetitivas nas extremidades dos cromossomos, ajuda a regenerar telômeros. Devido à ausência de ação da telomerase em muitas células somáticas, o comprimento do telômero vai encurtando a cada divisão celular, até a célula entrar em senescência.^{3,25} O encurtamento dos telômeros está associado a maior risco de aterosclerose, câncer de mama, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial.²⁶⁻²⁸ Mulheres com maior estresse psicológico apresentaram maior estresse oxidativo e maior taxa de encurtamento dos telômeros.²⁹

Por fim, deve-se ressaltar que estímulos patogênicos como o estresse oxidativo e genotóxico ativam a via de sinalização do fator nuclear kappa beta (NFκB)^{9,10} que, por sua vez, induz a ativação de genes associados ao envelhecimento celular. O NFκB ativa genes que inibem a morte celular (por apoptose ou necrose), que provocam imunossenescência, atrofia muscular e inflamação.³⁰

ALTERAÇÕES METABÓLICAS DA MITOCÔNDRIA ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Responsáveis pela respiração celular (fosforilação oxidativa) e manutenção da vida dos seres aeróbicos, as mitocôndrias também são as principais geradoras de radicais livres em

mamíferos, incluindo o homem. Diversos estudos demonstraram que o envelhecimento celular está associado à redução da integridade funcional das mitocôndrias e, conseqüentemente, ao aumento da produção de radicais livres e espécies reativas.

Alguns autores da teoria mitocondrial do envelhecimento sugerem que mutações ocorridas no genoma mitocondrial alteram o metabolismo mitocondrial, reduzindo a produção de ATP e predispondo a célula ao envelhecimento e a diversas doenças associadas a este (degeneração macular, progeria, ataxia telangiectasia).^{7,31} Ao contrário, a longevidade estaria associada à manutenção da estrutura e função adequadas das mitocôndrias.³²

O PARADOXO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ENVELHECIMENTO E ESTRESSE OXIDATIVO NITROSATIVO

Entre os anos de 1954 e 1957, as publicações de Denham Harman nos Estados Unidos, e mais tarde os experimentos de Daniel Gilbert, consolidaram a teoria do envelhecimento causada pelos radicais livres.³³ Assim, durante muitos anos houve consenso sobre o papel fisiopatológico dos radicais livres no envelhecimento celular, e muitos estudos comprovaram aumento do estresse oxidativo e redução dos níveis plasmáticos e teciduais de antioxidantes em animais e humanos idosos.²⁴

Além do aumento do estresse oxidativo e de lesões decorrentes deste (oxidação do DNA, peroxidação lipídica e de proteínas), diversos estudos reportaram redução dos sistemas celulares de defesa antioxidante (glutathiona-GSH, glutathiona-peroxidase-GPx, catalase-CAT, etc.) em tecidos e fluidos biológicos de animais senescentes, em comparação com jovens.^{34,35} Um estudo observou aumento da formação de lipoperóxidos, diminuição da atividade antioxidante do plasma associada à idade e redução da atividade da enzima GPx dos eritrócitos, sem alteração da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) no decorrer do processo de envelhecimento.³⁶

As células podem se defender frente ao estresse oxidativo devido à ação dos diferentes tipos de antioxidantes celulares, listados no quadro 1.³⁷ Justamente por causa dos eficientes sistemas antioxidantes celulares e também daqueles oriundos da alimentação, os organismos senescentes são protegidos e envelhecem mais lentamente. Assim, deve-se ressaltar que o estresse oxidativo/nitrosativo associado ao envelhecimento não é sistêmico, tampouco afeta de modo similar todos os tecidos e/ou órgãos. Ademais, o estresse oxidativo/nitrosativo pode estar presente em um órgão e ausente em vários; e, mesmo na sua presença, pode não haver alterações suficientes para induzir o envelhecimento celular.³⁸

Quadro 1 – Mecanismos de ação dos antioxidantes celulares. 2010.

- Superóxido dismutase ($\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$): $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{O}_2^{\cdot -} + \text{SOD} \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
- Catalase (Hemeproteína): $2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{CAT} \Rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
- Glutaciona peroxidase (Selênio): $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \Rightarrow \text{Glutaciona redutase} + 2\text{H}_2\text{O}$
- Glutaciona redutase: GSSG (glutaciona dissulfeto) + $\text{NADPH} + \text{H}^+ \Rightarrow \text{NADP}^+ + 2\text{GSH}$
- Glutarredoxina (Grx): $\text{Grx-S}_2 + 2\text{GSH} \rightleftharpoons \text{Grx}(\text{SH})_2 + \text{GSSG}$
- Glutacione (GSH): LOOH (peróxido) + $2\text{GSH} \Rightarrow \text{GSSG} + \text{L-OH}$ (álcool) + H_2O
- GSH liga-se ao NO formando o aduto S-nitroso-Glutacione
- Glutaciona-S-Transferase (GST): detoxificação de RL no metabolismo de hepático de xenobióticos (citocromo P₄₅₀)
- Albumina: ligante de cobre, ferro heme e removedor do radical HOCl
- Cu-Ceruloplasmina: atividade de ferroxidase (remove $\text{O}_2^{\cdot -}$); utiliza H_2O_2 para reoxidação do cobre e ligação ao mesmo; remove radicais peroxila (LO_2^{\cdot})
- Cu,Zn-Metalotioneínas (proteínas ligantes de metais ricas em cisteína): oxidação das Metalotioneínas após a lesão \Rightarrow liberação de Zn \Rightarrow proteção contra ROS and NOS
- Cu,Zn-Metalotioneínas: ligam-se ao cobre evitando sua toxicidade
- Haptoglobinas: ligam-se à hemoglobina
- Hemopexina: liga-se ao ferro heme
- Heme-oxigenase: degrada a hemoglobina liberando monóxido de carbono (CO), biliverdina (removedor de radicais peroxila) e ferro livre (Fe^{2+}), o CO tem efeitos anti-apoptóticos e anti-inflamatórios
- Ferritina: remove o Fe^{2+}
- Proteínas do choque térmico (HSPs): protegem e salvam as células dos radicais livres produzidos após uma lesão por energia térmica
- Lactoferrina: ligante de íons férricos em pH baixo
- Sistema tiorredoxina: cliva a S-nitroso-Glutaciona liberando NO e GSH; pode também remover a espécie reativa H_2O_2
- Transferrina: liga-se aos íons férricos
- Muco: remove o radical íon OH
- Urato: ligante de metais e removedor de radicais livres

RESTRIÇÃO CALÓRICA, HORMESE E LONGEVIDADE

O estresse oxidativo/nitrosativo no envelhecimento varia de indivíduo a indivíduo, pois depende, além dos fatores genotípicos, do balanço na ingestão alimentar de antioxidantes (vitaminas, minerais, compostos fenólicos e outros) e pró-oxidantes (excesso de gorduras, etanol e carboidratos), da ingestão calórica e do nível de atividade física (sedentarismo x fisicamente ativo). A elevada ingestão alimentar, especialmente de dietas hipercalóricas, e o aparecimento da obesidade têm sido associados ao aumento da produção de espécies reativas, induzindo o estresse oxidativo e nitrosativo.

A obesidade pode diminuir a capacidade antioxidante e aumentar a lipoperoxidação miocárdica. Portanto, o estresse oxidativo pode ter importante papel nas alterações metabólicas decorrentes da obesidade.^{39,40} A hiperlipidemia e a hiperglicemia estão associadas a um aumento do estresse oxidativo e promovem, conseqüentemente, a depleção de antioxidantes, modificações de proteínas e lipoproteínas, podendo induzir tanto a diabetes quanto a aterosclerose.^{39,40}

Conhecida há mais de 70 anos, a restrição calórica (RC) diminui a expressão de genes associados ao envelhecimento e aumenta a biogênese mitocondrial muscular, aumentando a disponibilidade energética celular.^{41,42}

Nos experimentos com animais avaliando o envelhecimento e doenças neurodegenerativas, a restrição calórica protegeu os neurônios. Em indivíduos obesos, há maior tendência a uma diminuição no desenvolvimento cognitivo com o envelhecimento.⁴³

Estudos têm demonstrado que a RC exerce efeitos benéficos à saúde, como o aumento na expressão de proteínas de choque térmico, que pertencem a uma classe de chaperonas moleculares, as quais são proteínas responsáveis pelo correto dobramento de outras proteínas sintetizadas e pela prevenção da agregação proteica. A RC também pode contribuir no aumento da expressão de antioxidantes, como por exemplo, ratos alimentados com uma dieta menos calórica tendem a exibir maior quantidade de vitamina E, coenzima Q-10 nas membranas celulares cerebrais. Essa capacidade de estimular a expressão de antioxidantes é fundamental para reduzir os danos oxidativos em proteínas, lipídios e DNA.⁴⁴

A restrição dietética, aliada a uma nutrição balanceada em nutrientes e não nutrientes, induz efeitos benéficos sobre a saúde, como aumento da longevidade, retardo na incidência de doenças crônicas, prolongamento da fase reprodutiva, maior preservação do colágeno e atraso na formação de lipofuscina nos tecidos.⁴⁵ No caso da saúde cardiovascular, a restrição calórica conduz a uma diminuição na produção de espécies reativas e, conseqüentemente, da lipoperoxidação cardíaca e também a um aumento das defesas antioxidantes, protegendo o miocárdio.⁴⁶

A restrição calórica (RC) é responsável pelo aumento da capacidade antioxidante, do reparo celular e da resposta imune, protegendo mais os indivíduos do estresse oxidativo. Em roedores, a RC além de contribuir para o aumento da capacidade de reparo do DNA, provoca uma diminuição na produção de $O_2^{\bullet-}$ e diminui a ocorrência de danos em proteínas, lipídios e DNA.⁴⁷

Outro benefício da RC é aumentar o nível das sirtuínas. Elas foram isoladas e caracterizadas por Sinclair e Guarente em 1997⁴⁸ e compreendem

proteínas desacetiladoras dependentes da coenzima NAD, envolvidas no controle do metabolismo energético e associadas à longevidade.⁴⁹ A restrição calórica estimula as sirtuínas que inibem a expressão do NFkB, reduzindo a inflamação, a imunossenescência e o envelhecimento celular.⁵⁰

A redução na produção de espécies reativas pelas mitocôndrias devido a RC diminui os danos às biomoléculas mitocondriais, contribuindo e muito para amenizar o envelhecimento.⁵⁰

A ação antioxidante da RC pode ocorrer também através da inibição de várias vias de sinalização e dos fatores de transcrição pró-inflamatórios. A RC pode atenuar o *NF- κ B*, o *TNF α* , a expressão de interleucinas, quimiocinas e moléculas de adesão, além de enzimas pró-inflamatórias como a COX-2 e a iNOS. A RC também pode prevenir a diminuição das enzimas antioxidantes tioredoxinas, devido o envelhecimento.^{31,51}

As pessoas centenárias podem ser consideradas como modelo de envelhecimento cardiovascular. Há uma baixa incidência de doenças cardiovasculares como menor prevalência de angina, hipertensão, infarto agudo do miocárdio, diabetes e dislipidemias nas pessoas com mais de cem anos, comparando a idosos mais novos.⁵² As teorias explicativas mais sugeridas para esta reduzida morbidade e mortalidade cardíaca dos centenários são a restrição calórica e a hormese, discutida logo abaixo.

Outro conceito bioquímico fisiológico atual e importante associado aos radicais livres e à longevidade é a hormese. Trata-se de um fenômeno biológico conhecido há muitas décadas, que consiste da adaptação celular a estímulos subpatogênicos como exposição a baixos níveis de radiação, calor, medicamentos e outras substâncias estranhas ao organismos ou xenobióticos.

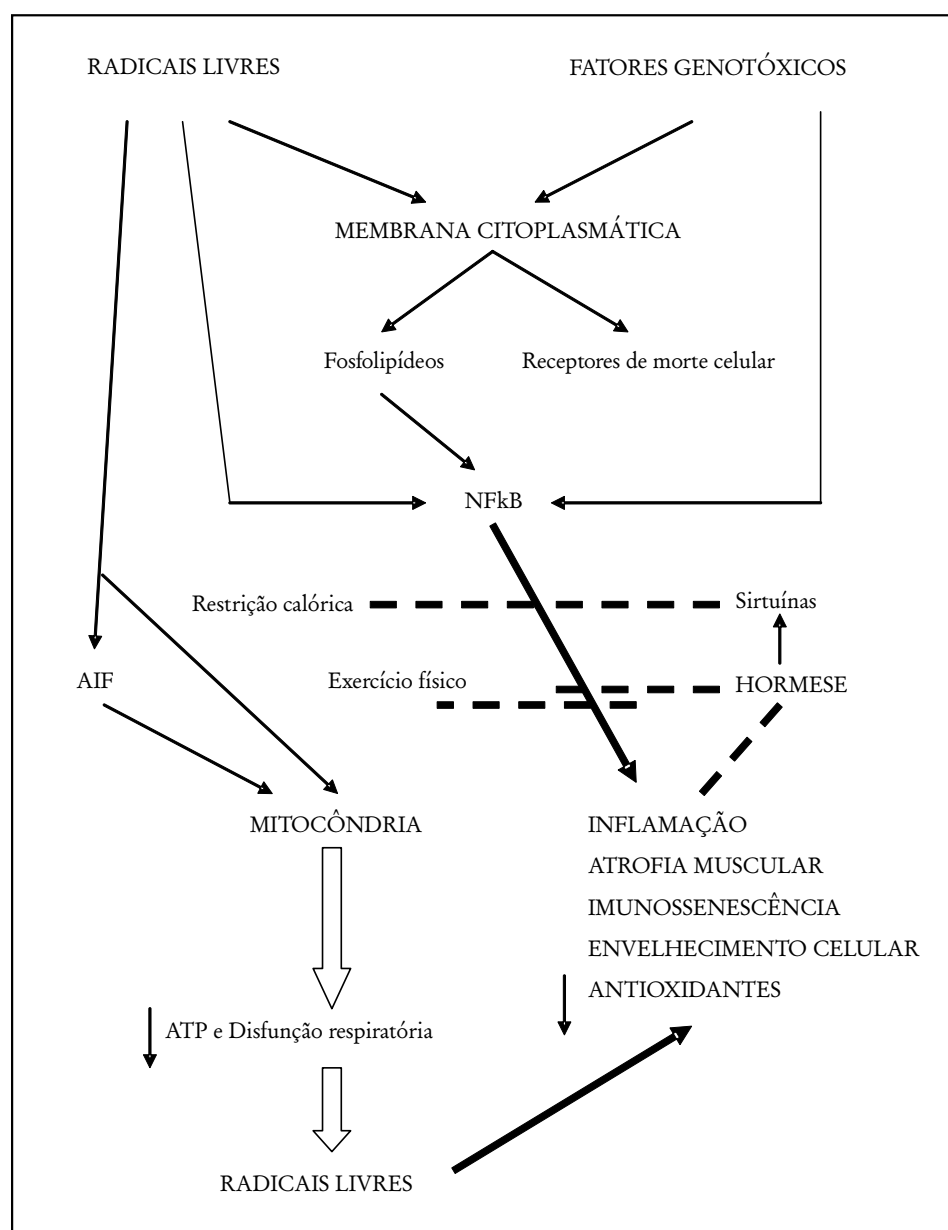
Suresh I. Rattan, da Dinamarca, foi o pioneiro a investigar os efeitos da hormese na longevidade celular e de organismos. A hormese aumenta a

expressão de proteínas de defesa [proteínas do choque térmico ou *heat-shock proteins* (HSP), das metalotioneínas (quelantes de metais tóxicos) e das diversas enzimas antioxidantes removedoras de radicais livres e espécies reativas. O aumento do metabolismo, como no caso do exercício físico, ou a exposição ao calor, ou ainda a agentes xenobióticos, induz a respostas adaptativas da hormese que aumentam as defesas celulares,

reduzindo as taxas de morte celular, contribuindo para a melhoria fisiológica e o aumento da longevidade.^{53,54}

O papel dos radicais livres e do NFkB no envelhecimento celular e os mecanismos protetores anti-envelhecimento relacionados com a hormese, restrição calórica e sirtuínas está esquematizado na figura 1.

Figura 1 – Mecanismos celulares e moleculares dos radicais livres na senescência e o papel das defesas anti-envelhecimento. 2010.

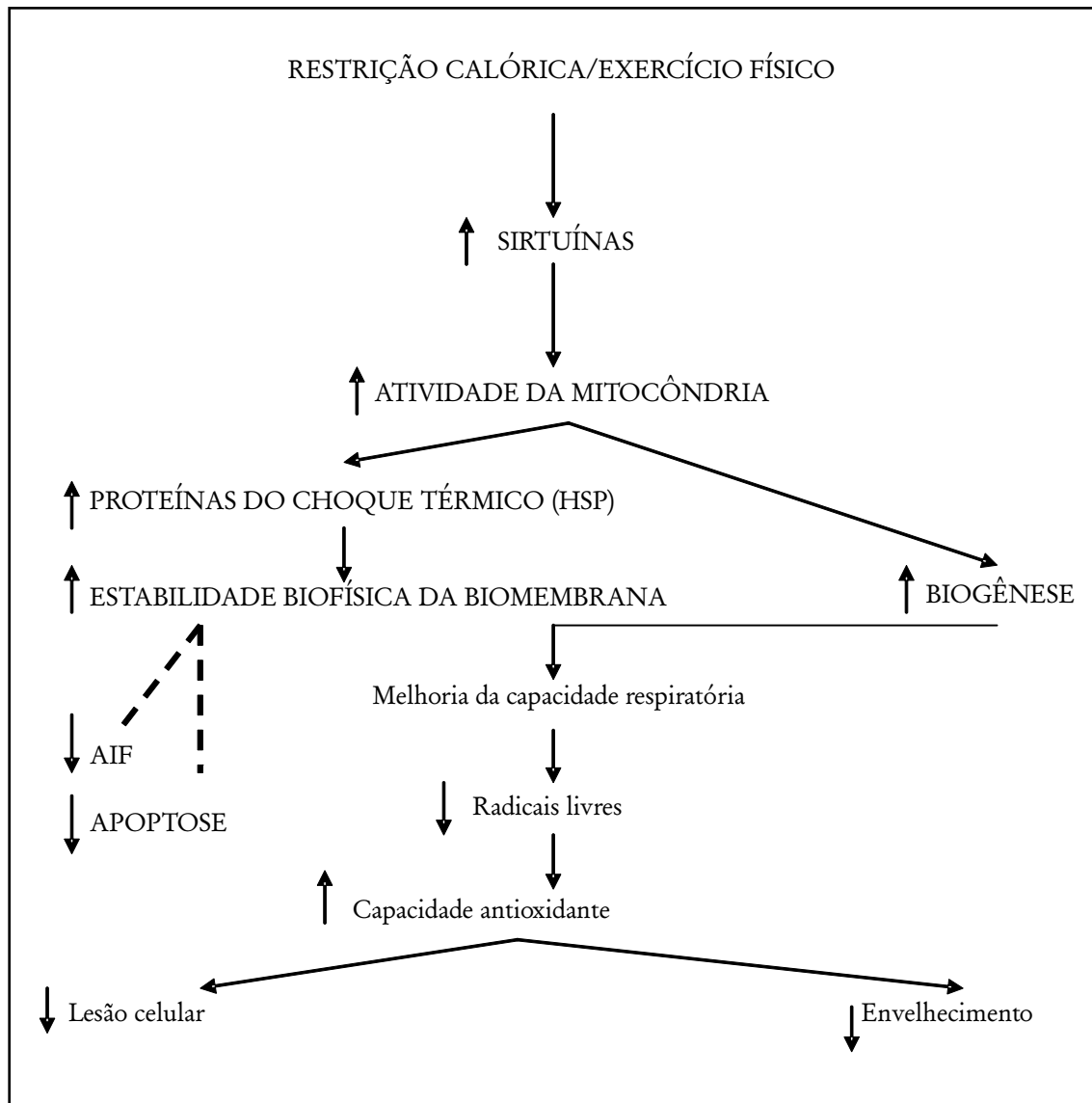


AIF = fator indutor de apoptose
 NFkB = fator nuclear kappa beta
 --- = Inibição

O exercício físico e a restrição calórica são fatores que induzem a hormese. Esta é mediada pela expressão das sirtuínas que, por sua vez, inibem a morte celular, estimulam a biogênese mitocondrial e melhoram a estrutura e a função das mitocôndrias,

devido à expressão das proteínas do choque térmico (HSP) mitocondriais, com redução do estresse oxidativo/nitrosativo, aumento da capacidade antioxidante e diminuição do envelhecimento, segundo eventos descritos na figura 2.

Figura 2 – Mecanismos de ação da restrição calórica e do exercício físico, sob o metabolismo mitocondrial e seu efeito no envelhecimento celular. 2010.



Inibição: - - - -

AIF: fator indutor de apoptose (*apoptosis inducing factor*)

A região japonesa de Okinawa tem uma das maiores concentrações de centenarianos do mundo e baixíssimos índices de hipertensão arterial, quando comparada a indivíduos do Ocidente. Os moradores de Okinawa não são consumidores do sal de cozinha, têm estilos de vida saudáveis, a dieta é pouco calórica, o consumo de peixes e vegetais é abundante e o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e sal é pequeno.⁵² Além disso, eles praticam atividade física regularmente, evitam o hábito de fumar, têm moderado consumo de álcool e evitam situações estressantes.

Com esses hábitos benéficos, eles têm um índice de massa corporal saudável, adquiriram o hábito de consumir alimentos integrais, utilizam a prática de restrição calórica e têm uma dieta rica em antioxidantes, atenuando o estresse oxidativo.⁵² Na prática, os hábitos de vida dos japoneses de Okinawa estimulam dois sistemas

que aumentam a longevidade e explicam a grande longevidade desta população, que são a restrição calórica por meio de uma dieta adequada e saudável e a prática regular de exercícios físicos, que estimulam a hormese.

CONCLUSÃO

O estresse oxidativo/nitrosativo contribui para o envelhecimento celular por meio de diversos e complexos mecanismos celulares e moleculares. A produção de espécies reativas tende a aumentar com o envelhecer. No entanto, dietas menos calóricas, ricas em antioxidantes e pobres em pró-oxidantes associadas a um estilo de vida saudável com controle do peso e prática regular de atividades físicas reduzem o estresse oxidativo, os radicais livres, melhoram a função mitocondrial, aumentam a longevidade e melhoram a saúde e a qualidade de vida dos idosos.

REFERÊNCIAS

- Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann. NY Acad Sci* 2007;1100(1):1-13.
- Ewers I, Rizzo LV, Filho JK. Imunologia e envelhecimento. *Einstein* 2008;6 (Supl.1):13-20.
- Gava AA, Zanoni JN. Envelhecimento celular. *Arq Ciênc Saúde Unipar* 2005;9(1):41-6.
- Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*, 2006; 40(12):1250-1258
- Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Aging and glycoxidant stress. *Hormones* 2008; 7(2):123-132
- Spiteller G. Is lipid peroxidation of polyunsaturated acids the only source of free radicals that induce aging and age-related diseases? *Rejuvenation Res* 2010; 13(1):91-103
- Viña J, Sastre J, Pallardó FV, Gambini J, Borrás C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic Res* 2006; 40(12):1359-65.
- Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci* 2004; 27(10):595-600.
- Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(4):561-4.
- Ferrari CKB, França EL, Honorio-França AC. Nitric oxide, health and disease. *J Appl Biomed* 2009;7:163-73.
- Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res*. 2009; 83(2):247-61.
- Ferrari CKB. Diet, herbs, and nutritional protection against oxidative stress in neurological diseases. In: Qureshi GA, Parvez SH. *Oxidative stress and neurodegenerative disorders*. Amsterdam: Elsevier; 2007 p.525-41.
- Jellinger KA. Advances in our understanding of neurodegeneration. In: Qureshi GA, Parvez SH. *Oxidative stress and neurodegenerative disorders*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p.1-58
- SILVA MM, SILVA VH. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arq Med ABC* 2005 jan/jun; 30(1): 11-18.
- Dell'Anna ML, et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):1226-33.
- Carrard G, et al. Impact of ageing on proteasome structure and function in human lymphocytes. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(5):728-39.

17. Dahlmann B. Role of proteosomes in disease. *BMC Biochem* 2007;8(Suppl.1):45-58
18. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol*. 2006 ; 17(7):1807-19.
19. Herrmann J, Soares SM, Lerman LO, Lerman A. Potential role of the ubiquitin-proteasome system in atherosclerosis: aspects of a protein quality disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(21):2003-10.
20. Ling J, Söll D. Severe oxidative stress induces protein mistranslation through impairment of an aminoacyl-tRNA synthetase editing site. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107(9):4028-33.
21. Zhang X-H. Regulation of protein function by residue oxidation. *Proteomics Insights* 2010, 3: 17-24.
22. Höhn A, Jung T, Grimm S, Grune T. Lipofuscin-bound iron is a major intracellular source of oxidants: role in senescent cells. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(8):1100-8.
23. Jung T, Höhn A, Grune T. Lipofuscin: detection and quantification by microscopic techniques. *Methods Mol Biol* 2010; 594(Pt 2):173-93.
24. Lee J, Koo N , Min DB. Reactive oxygen Species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Rev Food Sci Saf* 2004; 3(1): 21–33.
25. Aviv A. Leukocyte telomere length: the telomere tale continues. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1721–1722.
26. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Canc* 2009;124(4):1637-43.
27. Salpea KD, Humphries SE. Telomere length in atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis* 2010; 209(1):35-8..
28. Yang Z, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a chinese population. *Hypertension* 2009; 53(4):639-45
29. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:17312-5.
30. Salminen A, Kaarniranta K. NF-kappaB signaling in the aging process. *J Clin Immunol* 2009; 29(4):397-405.
31. Judge S, Leeuwenburgh C. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292:1983–92.
32. Ferrari CK. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology*. 2004; 5(5):275-89.
33. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2003 ; 5(5):557-61.
34. Prashant AV, et al. Age related changes in lipid peroxidation and antioxidants in elderly people. *Indian J Clin Biochem* 2007; 22 (1) 131-134.
35. Sivonová M, et al. Relationship between antioxidant potential and oxidative damage to lipids, proteins and DNA in aged Rats. *Physiol Res* 2007; 56(6):757-64.
36. Mendoza-Núñez VM, et al. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(3):261-8..
37. Ferrari CKB. Oxidative stress pathophysiology: searching for an effective antioxidant protection. *Intern Med J* 2001; 8(3): 175-84.
38. Pérez VI, et al. Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1005-14.
39. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005;135(5):969-72.
40. Farinatti PTV. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8(4):129-37.
41. Lee C-K, et al. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 1999; 285(5432):1390-3.
42. Civitarese AE, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLOS Med* 2007; 4(3):76
43. Willis LM, Shukitt-Hale B, JOSEPH JA. Modulation of cognition and behavior in aged animals: role for antioxidant- and essential fatty acid-rich plant foods. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(suppl1):1602–6.
44. Mattson MP. Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Res Rev* 2008; 7(1):43–8.
45. Netto MP. Biologia e teorias do envelhecimento in tratado de Gerontologia. Rio de Janeiro. 2ed : Atheneu; 2007.
46. Novelli ELB. Nutrição e vida saudável. :stresse oxidativo e metabolismo energético. Ribeirão Preto: Tecmedd ;2005.
47. Valko M, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cel Biol* 2007;39(1):44-84.
48. Sinclair DA, Guarente L. Extrachromosomal DNA circles : a cause of aging in yeast. *Cell* 1997; 91:1033-42.

49. Meletis CD, Zabriskie N. Nutritional and botanical approaches to antiaging. *Altern Complemen Therap* 2006(6);12:268-74.
50. Biesalski H. Free radical theory of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(1):5-10.
51. Chung HY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009; 8(1):18-30.
52. Galioto A, et al. Cardiovascular risk factors in centenarians. *Exp Gerontol* 2008; 43(2):106-13.
53. Goto S, et al. Hormetic effects of regular exercise in aging: correlation with oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metabol* 2007; 32(5):948-53.
54. Rattan SIS, Demirovic D. Hormesis can and does work in humans. *Dose Response* 2010; 8(1):58-63.

Recebido: 04/11/2010

Revisado: 12/5/2011

Aprovado: 30/5/2011