

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

**ENVELHECIMENTO: INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE
VIDA NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA**

**DISSERTAÇÃO DE Mestrado em Gerontologia, Atividade Física e Saúde no
Idoso**

RENATA FERREIRA OLIVEIRA

PROF^a. DR^a MARIA PAULA MOTA



VILA REAL, 2014

RENATA FERREIRA OLIVEIRA

**ENVELHECIMENTO: INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE
VIDA NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA**



**Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro
Vila Real, Portugal, 2014**

Dissertação acadêmica elaborada com objetivo de obter o grau de Mestre em Gerontologia, Atividade Física e Saúde no Idoso (2º ciclo de estudos) pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, de acordo com o disposto no Decreto Lei 107/2008 de 25 de junho.

Oliveira, R. (2014). Envelhecimento: influência dos hábitos de vida na peroxidação lipídica.

“Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto.

A vida é para quem é corajoso o suficiente para arriscar
e humilde o bastante para aprender.”

Clarice Lispector

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a Prof^a. Dr^a Maria Paula Mota que não mediu esforços para ajudar-me na execução e elaboração da dissertação. Obrigada pela oportunidade concedida, o acolhimento, esforço e disponibilidade em disseminar conhecimento.

Obrigada aos alunos do Projeto 40⁺ exercício, que viabilizaram a execução do projeto e que transmitiram-me conhecimentos não descritos em livros ou artigos, mas que apenas são vividos na arte na vida.

Agradecimento especial ao amigo e companheiro Guilherme Borges, por todos os momentos vividos juntos, pelo esclarecimento de dúvidas incessantes, pela presença continua nesta jornada.

Muito obrigada seria pouco para agradecer ao colega de trabalho e professor Jorge Soares Pinto, pelos ensinamentos proporcionados, paciência e pela alegria constante.

Eterno agradecimento a “irmã portuguesa” Sônia Teixeira, sempe presente. Obrigada amiga, pelo incentivo e amizade incondicional. Com certeza sua presença foi fundamental e tornou meus dias mais felizes.

E por fim, agradecer a minha mãe que faz o possível e até mesmo o impossível para tornar meus sonhos realidade. Ao meu avô Wilson, pela sabedoria transmitida em simples atitudes e gestos. E ao meu querido irmão Dyego, que do seu jeito ímpar de ser me ensina muito todos os dias.

Financiamento

A presente tese foi apoiada pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT).

Referência: PTDC/DES – N° 121575/2010

The logo for the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) consists of the letters 'FCT' in a large, bold, green, sans-serif font.

Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR

Índice Geral

Agradecimentos	V
Índice de Tabelas.....	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Resumo.....	x
<i>Abstract</i>	xii
1. Introdução Geral	14
1.1. Objetivos	17
Referências	18
2. Revisão da Literatura	24
PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E HÁBITOS DE VIDA: O CONTRIBUTO DO ESTILO DE VIDA ATIVO	24
Resumo	25
Abstract	26
2.1. Introdução	27
2.2. Estresse Oxidativo, Peroxidação Lipídica e Envelhecimento.....	28
2.3. Peroxidação Lipídica e Hábitos de Vida	32
2.4. Conclusão	38
Referências	39
3. Estudo Empírico.....	57
A INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE VIDA NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA DE MULHERES COM MAIS DE 40 ANOS	57
Resumo	58
Abstract	60
3.1. Introdução	61
3.2. Métodos	62
3.2.1. Avaliação dos Hábitos de Vida	63
3.2.2. Avaliação Funcional.....	64
3.2.3. Avaliação dos Parâmetros de Estresse Oxidativo.....	64
3.2.4. Procedimentos Estatísticos	67
3.3. Resultados	68
3.4. Discussão.....	70
3.5. Conclusão	74
Referências.....	75
4. Conclusão Geral.....	84

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da Amostra	68
Tabela 2 – Hábitos de Vida e Testes Funcionais	68
Tabela 3 – Parâmetros de Estresse Oxidativo	69
Tabela 4 – Regressão Linear Múltipla	69

Lista de Abreviaturas

- ABTS- Cátion radical 2,2'-azino-di-[sulfonato de 3-etilbenzotiazolina])
- AG- Ácidos Graxos
- CAT- Catalase
- EO- Estresse Oxidativo
- ERO- Espécies Reativas de Oxigênio
- IMC- Índice de Massa Corporal
- IPAQ- Questionário de Nível de Atividade Física
- MDA- Malondialdeído
- PC- Perímetro da Cintura
- PL- Peroxidação Lipídica
- PUFA- Ácidos Graxos Poliinsaturados
- PSS- Escala da Percepção de Estresse
- QFA- Questionário de Frequência Alimentar
- RC- Restrição Calórica Alimentar
- RL- Radicais Livres
- TBARs- Produtos de Reação do Ácido Tiobarbitúrico

Resumo

O aumento do estresse oxidativo (EO) e conseqüentemente da peroxidação lipídica (PL) tem sido relacionado com os hábitos de vida e com o envelhecimento. Baseado nestas informações, este estudo procurou analisar e verificar o contributo relativo da idade, peso, índice de massa corporal, perímetro da cintura, percepção de estresse, nível de atividade física, capacidade antioxidante total, atividade da catalase, capacidade cardiorespiratória, força e potência dos membros inferiores, ingestão calórica diária, ingestão diária de frutas, legumes, chá/café, vitamina E e álcool, na PL, em mulheres com mais de 40 anos de idade. Esta dissertação está dividida em dois estudos: o primeiro procurou abordar conceitos atuais sobre a relação entre os hábitos de vida, estresse oxidativo, PL e envelhecimento. Já o segundo objetivou analisar os danos moleculares causados por PL, tendo em consideração a idade e os hábitos de vida. Para isso 60 mulheres com mais de 40 anos ($53,3 \pm 9,1$ anos dos 41 aos 82 anos) responderam aos Questionários de Frequência Alimentar (para estimar a ingestão calórica diária e a ingestão diária de frutas, legumes, chá/café, e vitamina E e álcool), Escala de Percepção de Estresse Diário (PSS), Nível de Atividade Física (IPAQ), realizaram o Teste de Caminhada de 6 minutos e o Squat-jump (força e potência dos membros inferiores) para avaliar a capacidade funcional. Os parâmetros bioquímicos de EO foram determinados no plasma, através do teste de TBARs e a capacidade antioxidante através da atividade da catalase e do método ABTS. Foi utilizado o modelo Regressão Linear Múltipla, método Stepwise, que identificou a capacidade antioxidante total (no plasma determinada pelo método ABTS) como primeira variável a entrar no modelo, explicando 15,3% da concentração plasmática de TBARs e em seguida capacidade cardiorespiratória explicando mais 10,5%. Embora as restantes variáveis não tenham sido consideradas pelo modelo, a ingestão calórica foi a variável preditora que entraria em seguida no modelo com uma variação inversa com os TBARs. Os resultados do nosso estudo sugerem que capacidade antioxidante total e cardiorespiratória reduzem os danos causados por PL e que hábitos de vida saudáveis influenciam a

manutenção da saúde e parecem colaborar na prevenção dos efeitos deletérios do EO.

Palavras-chave: dieta, atividade física, envelhecimento, capacidade antioxidante, TBARs.

Abstract

Increase of Oxidative Stress and lipid peroxidation consequently have been related with lifestyle and aging. Thus, the aim of this study is to analyze the relative contribute of age, weight, body mass index, waist circumference, stress perception, physical activity level, total antioxidant capacity, catalase activity, cardiorespiratory capacity, leg strength and power, daily caloric intake, daily fruit, vegetables, coffee/tea, vitamin E and alcohol intake, in lipid peroxidation in over forty years old women. This dissertation is divided in two studies: in first are present concepts about the relationship between lifestyle, lipid peroxidation and aging; in the second one the main aim was analyse the molecular damage caused by lipid peroxidation, seeing age and lifestyle. For that, 60 women with over than 40 years (53.3 ± 9.1 years, age range from 41 to 82 years) answered to a food frequency questionnaire (daily caloric intake and fruits, vegetables, coffee/tea, vitamin E and alcohol intake), Perceptive Stress Scale (PSS), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), realized 6-min walking test and Squat-jump for the functional capacity evaluation. Biochemical parameters of oxidative were determined in plasma samples, evaluating TBARs, oxidative capacity through catalase activity and ABTS method. Multiple Linear Regression model, through Stepwise method, identified total antioxidant capacity (in plasma samples determined by ABTS method) as the model's first variable, explaining 15.3% of TBARS plasmatic concentration and then cardiorespiratory capacity, explaining more 10.5%. While the others variables did not consider by model, caloric intake was the predictor variable that would be the next to be inserted by the model with the inverse variation with TBARs. The present study results suggested total antioxidant capacity and cardiorespiratory capacity reduced lipid peroxidation damage and proposed that healthy lifestyle behaviours influence the health maintaining and seem to cooperate in preventing of deleterious effects of oxidative stress.

Keywords: diet, physical activity, aging, antioxidant capacity, TBARs.

Capítulo 1

Introdução Geral

1. Introdução Geral

O oxigênio é necessário no processo de respiração celular e geração de energia nas células aeróbias. Os organismos produzem constantemente espécies reativas de oxigênio (ERO), como subprodutos da respiração aeróbia (Poljsak, 2011). A formação de radicais livres (RL) acontece em situações fisiológicas e tem funções biológicas extremamente importantes para o organismo (Styskal, Van Remmen, Richardson, & Salmon, 2012; Takahashi et al., 2013). A condição de estresse oxidativo (EO) acontece quando o equilíbrio entre os componentes oxidantes e antioxidantes é interrompido, quer seja pelo esgotamento dos antioxidantes e/ou pelo aumento na formação das ERO para além da capacidade de defesa. Como consequência do processo de EO, os danos oxidativos a macromoléculas e o declínio progressivo das funções celulares podem acontecer (Humphreys et al., 2007; Pandey & Rizvi, 2010). Como as ERO são reativas e possuem um enorme potencial para deteriorização oxidativa do DNA, proteínas e lipídios, tem sido relacionadas como uma das possíveis causas do envelhecimento (Gambino et al., 2013; Harman, 1956; Shukla, Mishra, & Pant, 2011). Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são constituintes estruturais das membranas celulares, desempenham funções energéticas e de reservas metabólicas, sinalização celular e expressão de genes (Haggag, Elsanhoty, & Ramadan, 2014; Valenzuela & Nieto, 2003). No entanto os PUFAs tornam as membranas mais vulneráveis aos danos oxidativos pela susceptibilidade à peroxidação lipídica (PL) proporcionada pela presença de ligações duplas de carbono (Bochkov et al., 2010; Catala, 2012; Samhan-Arias, Tyurina, & Kagan, 2011). A PL é um processo complexo envolvendo a interação das ERO provenientes do EO, com os fosfolipídios presentes na membrana celular (Reed, 2011; Yoshida, Umeno, & Shichiri, 2013). Este processo resulta em produtos altamente reativos, dentre eles o malondialdeído (MDA), que podem induzir reações em cadeia, capazes de gerar diversas perturbações sistêmicas ao organismo (Abd Hamid et al., 2011; Catala, 2010; Niki, 2009). Para contrariar os efeitos nocivos dos RL, os organismos vivos possuem uma capacidade de defesa contra estas substâncias, que podem ser preventivos (evitam a formação de ERO),

interceptivos (visam a eliminação das ERO) ou reparadores (reparam os danos provocados) (Laires, Monteiro, & Ferreira, 2001; Sieprath, Darwiche, & De Vos, 2012). Contudo em situações fisiológicas o sistema de defesa antioxidante endógeno enzimático (superóxido dismutase, glutathiona peroxidase, catalase) e não-enzimático (vitaminas E, C e glutathiona reduzida), são responsáveis pela proteção das células contra os efeitos nocivos dos ERO (Halliwell, 2011; Pickering, Vojtovich, Tower, & KJ, 2013).

O envelhecimento é considerado um processo genético e estocástico que ocorre após a maturação reprodutiva, como resultado da diminuição energética disponível para manter a fidelidade celular (Dmitriev & Titov, 2010). As causas do envelhecimento são múltiplas e têm sido atribuídas, em parte, aos efeitos deletérios e acumulativos induzidos pelos RL e outras ERO (Gil del Valle, 2011; Mitchell, Watson, Milat, Chung, & Lord, 2013; Pandey & Rizvi, 2010). O envelhecimento trata-se de um processo fisiológico, progressivo e inevitável que acontece no organismo, e caracteriza-se por inúmeras alterações, como perda da capacidade de adaptação e funcionalidade, aumento da incidência de doenças e morte (Potter, Foroudi, Stamatikos, Patil, & Deyhim, 2011). Evidências sugerem que com o avançar da idade o organismo se torna menos tolerante ao EO, os níveis de PL aumentam, quer seja pelo aumento na produção e/ou na diminuição da eliminação das ERO (Shi & Gibson, 2007), quer seja pelo declínio dos antioxidantes endógenos (Massudi et al., 2012). O processo de envelhecimento, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes, e o câncer, têm sido associados à PL, como resultado do acúmulo de danos oxidativos não removidos ao longo do tempo e consequentes declínios das funções celulares (Behr, Moreira, & Frey, 2012; Pickering et al., 2013; Ryan et al., 2008).

Alguns estudos têm demonstrado que os hábitos de vida, incluindo a alimentação, consumo de bebida alcoólica, tabaco, prática regular de exercício físico podem influenciar os níveis de EO e consequentemente de PL (De Marchi, Baldassari, Bononi, Wieckowski, & Pinton, 2013; Kumar, 2011). Outros têm ainda salientado que os hábitos de vida saudáveis apresentam uma forte influência para determinar um envelhecimento com a manutenção de uma vida independente (De Marchi et al., 2013; Haorah, Knipe, Leibhart, Ghorpade, &

Persidsky, 2005; Pocobelli, Peters, Kristal, & White, 2009). Então, quando se pretende estudar a relação entre envelhecimento e PL, os comportamentos relacionados ao estilo de vida devem ser considerados.

Dentre eles, a prática de exercício físico regular acarreta benefícios para a saúde, contrariando a ação de vários fatores de risco que potencializam o desenvolvimento de diversas enfermidades, inclusive as relacionadas com o envelhecimento (Halliwell & Gutteridge, 2005; Nikolaidis, Kerksick, Lamprecht, & McAnulty, 2012). A relação entre exercício físico e EO tem sido amplamente discutida (Denvir & Gray, 2009). Em estudos com animais, tem sido constatado adaptações como a melhoria da bioenergética mitocondrial, redução da produção de ERO e aumento da capacidade antioxidante de células de diferentes tecidos (Goto & Radak, 2007; Huebschmann, Kohrt, & Regensteiner, 2011). Quando se considera o processo de envelhecimento estas adaptações poderão repercutir-se numa menor acumulação de danos moleculares responsáveis pelo aumento do atrito fisiológico e perda de funcionalidade com a idade (Knight, 2012). Assim, a prática regular de exercício físico proporciona diversos benefícios incluindo melhora da função fisiológica, diminuição da incidência de doenças e possivelmente aumento da atividade de enzimas antioxidantes e aumento da tolerância ao EO (Fisher-Wellman & Bloomer, 2009; Powers & Jackson, 2008).

Comportamentos de risco como fumar e consumo de álcool, estão intimamente envolvidos na depleção dos componentes do sistema antioxidantes e diretamente relacionados com a formação de ERO e conseqüentemente aumento dos danos oxidativos (Das & Vasudevan, 2007; Koken, Gursoy, & Kahraman, 2010).

Também tem sido alvo de diversos estudos a influência da nutrição (i.e. tipo, proporção, qualidade e equilíbrio) como sensibilizador dos danos oxidativos e possível mediador de longevidade (Rahal et al., 2014). Uma alimentação saudável, rica em substâncias antioxidantes e a restrição calórica sem desnutrição têm sido associadas a uma atenuação dos níveis de EO (Fontana, 2009; Meydani, Das, Band, Epstein, & Roberts, 2011).

Diversos estudos demonstram os possíveis efeitos associados e acumulativos dos hábitos de vida e da idade sobre o EO (Radak, Zhao, Goto, & Koltai, 2011; Traustadottir et al., 2012). Porém, ainda são escassos os estudos que analisam a influência combinada dos diferentes hábitos de vida ou ainda analisam diferentes parâmetros de EO em humanos. Baseado nas evidências dos estudos analisados sobre EO, PL, envelhecimento e hábitos de vida, este estudo procurou investigar o contributo relativo dos hábitos de vida para os danos oxidativos causados por PL em mulheres acima de 40 anos.

1.1. Objetivos

O objetivo geral do presente estudo foi analisar o contributo relativo dos hábitos de vida e da idade na peroxidação lipídica, em mulheres com mais de 40 anos.

Objetivos específicos

Desta forma, o presente estudo de pesquisa teve a intenção de alcançar os seguintes objetivos específicos:

- Apresentar uma síntese dos efeitos dos hábitos de vida no estresse oxidativo, peroxidação lipídica e no envelhecimento;
- Analisar a possível variação da peroxidação lipídica considerando a idade e seus hábitos de vida, em mulheres com mais de 40 anos.

Para cumprir os objetivos definidos, foi realizado um estudo de revisão da literatura e um estudo empírico. O primeiro estudo procurou abordar aspectos atuais de hábitos de vida, estresse oxidativo, peroxidação lipídica e envelhecimento. O segundo estudo foi um estudo empírico em mulheres com mais de 40 anos, que pretendeu verificar o contributo relativo dos hábitos de vida na peroxidação lipídica. Seguiu-se a apresentação das principais conclusões.

Referências

- Abd Hamid, N. A., Hasrul, M. A., Ruzanna, R. J., Ibrahim, I. A., Baruah, P. S., Mazlan, M., . . . Ngah, W. Z. (2011). Effect of vitamin E (Tri E(R)) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nutr J*, *10*, 37. doi: 10.1186/1475-2891-10-37.
- Behr, G. A., Moreira, J. C. F., & Frey, B. N. (2012). Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 609421 Doi 10.1155/2012/609421.
- Bochkov, V. N., Oskolkova, O. V., Birukov, K. G., Levonen, A. L., Binder, C. J., & Stockl, J. (2010). Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. *Antioxidants & Redox Signaling*, *12*(8), 1009-1059. doi: DOI 10.1089/ars.2009.2597.
- Catala, A. (2010). A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. [Historical Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochem Biophys Res Commun*, *399*(3), 318-323. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.087.
- Catala, A. (2012). Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "Fluid Mosaic Model" to the "Lipid Whisker Model". [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochimie*, *94*(1), 101-109. doi: 10.1016/j.biochi.2011.09.025.
- Das, S. K., & Vasudevan, D. M. (2007). Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sciences*, *81*(3), 177-187. doi: DOI 10.1016/j.lfs.2007.05.005.
- De Marchi, E., Baldassari, F., Bononi, A., Wieckowski, M. R., & Pinton, P. (2013). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Obesity: Role of p66Shc and Protein Kinase C. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 564961 Doi 10.1155/2013/564961.
- Denvir, M. A., & Gray, G. A. (2009). Run for your life: exercise, oxidative stress and the ageing endothelium. *Journal of Physiology-London*, *587*(17), 4137-4138. doi: DOI 10.1113/jphysiol.2009.178624.
- Dmitriev, L. F., & Titov, V. N. (2010). Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. [Review]. *Ageing Res Rev*, *9*(2), 200-210. doi: 10.1016/j.arr.2009.09.004.
- Fisher-Wellman, K., & Bloomer, R. J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*, *8*, 1. doi: 10.1186/1476-5918-8-1.

Fontana, L. (2009). Modulating human aging and age-associated diseases. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), 1133-1138. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.002.

Gambino, V., De Michele, G., Venezia, O., Migliaccio, P., Dall'Olio, V., Bernard, L., . . . Migliaccio, E. (2013). Oxidative stress activates a specific p53 transcriptional response that regulates cellular senescence and aging. *Aging Cell*, 12(3), 435-445. doi: Doi 10.1111/Acel.12060.

Gil del Valle, L. (2011). Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomedicine & Aging Pathology*, 1(1), 1-7. doi: 10.1016/j.biomag.2011.03.001.

Goto, S., & Radak, Z. (2007). Regular exercise attenuates oxidative stress in aging rat tissues: A possible mechanism toward anti-aging medicine. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 5(1), 1-6.

Haggag, M. E.-S. Y. E.-S., Elsanhoty, R. M., & Ramadan, M. F. (2014). Impact of dietary oils and fats on lipid peroxidation in liver and blood of albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(1), 52-58. doi: 10.1016/s2221-1691(14)60208-2.

Halliwell, B. (2011). Free radicals and antioxidants - quo vadis? *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(3), 125-130. doi: DOI 10.1016/j.tips.2010.12.002.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2005). *Free Radical in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press.

Haorah, J., Knipe, B., Leibhart, J., Ghorpade, A., & Persidsky, Y. (2005). Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*, 78(6), 1223-1232. doi: Doi 10.1189/Jlb.0605340.

Harman, D. (1956). Aging - a Theory Based on Free-Radical and Radiation-Chemistry. *Journals of Gerontology*, 11(3), 298-300.

Huebschmann, A. G., Kohrt, W. M., & Regensteiner, J. G. (2011). Exercise attenuates the premature cardiovascular aging effects of type 2 diabetes mellitus. *Vascular Medicine*, 16(5), 378-390. doi: Doi 10.1177/1358863x11419996.

Humphreys, V., Martin, R. M., Ratcliffe, B., Duthie, S., Wood, S., Gunnell, D., & Collins, A. R. (2007). Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: A comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age and Ageing*, 36(5), 521-526. doi: DOI 10.1093/ageing/afm107.

- Knight, J. A. (2012). Physical Inactivity: Associated Diseases and Disorders. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 42(3), 320-337.
- Koken, T., GURSOY, F., & KAHRAMAN, A. (2010). Long-term alcohol consumption increases pro-matrix metalloproteinase-9 levels via oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Med Toxicol*, 6(2), 126-130. doi: 10.1007/s13181-010-0081-y.
- Kumar, A. (2011). Biomedical studies on lipid peroxidation and erythrocyte fragility during the process of aging. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(1), 6-7. doi: 10.1016/s2221-1691(11)60058-0.
- Laires, M. J., Monteiro, C. P., & Ferreira, A. M. (2001). Stress Oxidativo: Papel dos Micronutrientes Antioxidantes. *Revista Portuguesa de Medicina Desportiva*, 19, 43-62.
- Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., & Guillemin, G. J. (2012). Age-Associated Changes In Oxidative Stress and NAD(+) Metabolism In Human Tissue. *Plos One*, 7(7). doi: ARTN e42357 DOI 10.1371/journal.pone.0042357.
- Meydani, M., Das, S., Band, M., Epstein, S., & Roberts, S. (2011). The effect of caloric restriction and glycemic load on measures of oxidative stress and antioxidants in humans: Results from the calerie trial of human caloric restriction. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 15(6), 456-460. doi: DOI 10.1007/s12603-011-0002-z.
- Mitchell, R. J., Watson, W. L., Milat, A., Chung, A. Z., & Lord, S. (2013). Health and lifestyle risk factors for falls in a large population-based sample of older people in Australia. *J Safety Res*, 45, 7-13. doi: 10.1016/j.jsr.2012.11.005.
- Niki, E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. [Review]. *Free Radic Biol Med*, 47(5), 469-484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032.
- Nikolaidis, M. G., Kerkisick, C. M., Lamprecht, M., & McAnulty, S. R. (2012). Does vitamin C and E supplementation impair the favorable adaptations of regular exercise? [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 707941. doi: 10.1155/2012/707941.
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010). Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(1), 2-12.
- Pickering, A. M., Vojtovich, L., Tower, J., & KJ, A. D. (2013). Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Free Radic Biol Med*, 55, 109-118. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.001.

Pocobelli, G., Peters, U., Kristal, A. R., & White, E. (2009). Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Epidemiol*, *170*(4), 472-483. doi: 10.1093/aje/kwp167.

Poljsak, B. (2011). Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, *2011*, 194586. doi: 10.1155/2011/194586.

Potter, A. S., Foroudi, S., Stamatikos, A., Patil, B. S., & Deyhim, F. (2011). Drinking carrot juice increases total antioxidant status and decreases lipid peroxidation in adults. *Nutr J*, *10*, 96. doi: 10.1186/1475-2891-10-96.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, *88*(4), 1243-1276. doi: DOI 10.1152/physrev.00031.2007.

Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., & Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Mol Aspects Med*, *32*(4-6), 305-315. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.010.

Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Research International*. doi: Artn 761264 Doi 10.1155/2014/761264.

Reed, T. T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. [Review]. *Free Radic Biol Med*, *51*(7), 1302-1319. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.027.

Ryan, M. J., Dudash, H. J., Docherty, M., Geronilla, K. B., Baker, B. A., Haff, G. G., . . . Always, S. E. (2008). Aging-Dependent Regulation of Antioxidant Enzymes and Redox Status in Chronically Loaded Rat Dorsiflexor Muscles. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(10), 1015-1026.

Samhan-Arias, A. K., Tyurina, Y. Y., & Kagan, V. E. (2011). Lipid Antioxidantes: Free radical Scavenging Versus Regulation of Enzymatic Lipid Peroxidation. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*, *48*(1), 91-95.

Shi, Q., & Gibson, G. E. (2007). Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *21*(4), 276-291. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815721c3.

Shukla, V., Mishra, S. K., & Pant, H. C. (2011). Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv Pharmacol Sci*, *2011*, 572634. doi: 10.1155/2011/572634.

Sieprath, T., Darwiche, R., & De Vos, W. H. (2012). Lamins as mediators of oxidative stress. [Review]. *Biochem Biophys Res Commun*, 421(4), 635-639. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.058.

Styskal, J., Van Remmen, H., Richardson, A., & Salmon, A. B. (2012). Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine*, 52(1), 46-58. doi: DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.441.

Takahashi, M., Miyashita, M., Kawanishi, N., Park, J. H., Hayashida, H., Kim, H. S., . . . Suzuki, K. (2013). Low-volume exercise training attenuates oxidative stress and neutrophils activation in older adults. *European Journal of Applied Physiology*, 113(5), 1117-1126. doi: DOI 10.1007/s00421-012-2531-5.

Traustadottir, T., Davies, S. S., Su, Y., Choi, L., Brown-Borg, H. M., Roberts, L. J., 2nd, & Harman, S. M. (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. [Comparative Study]. *Age (Dordr)*, 34(4), 969-982. doi: 10.1007/s11357-011-9277-6.

Valenzuela B., A., & Nieto K., S. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista chilena de pediatría*, 74, 149-157.

Yoshida, Y., Umeno, A., & Shichiri, M. (2013). Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 52(1), 9-16. doi: Doi 10.3164/Jcfn.12-112.

Capítulo 2

Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E HÁBITOS DE VIDA: O CONTRIBUTO DO ESTILO DE VIDA ATIVO

Autores

Renata Ferreira Oliveira

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

DCDES- Edifício de Ciências do Desporto- Parque Desportivo UTAD- Quinta de Prados

Vila Real, Portugal – C. Postal: 5000-801

renatinha_fisio@ig.com.br

Maria Paula Gonçalves da Mota

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

mpmota@utad.pt

Resumo

Os radicais livres (RL) possuem alta capacidade reativa e sua interação com as biomoléculas pode alterar a capacidade funcional, estrutural e consequentemente gerar danos nas células. O processo de peroxidação lipídica (PL) envolve a interação de RL com os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), presentes nas membranas celulares, o que resulta em produtos altamente reativos capazes de induzir apoptose celular, se não neutralizados, limitados ou reparados os danos. Em condições fisiológicas os sistemas antioxidantes atuam para neutralizar os oxidantes tóxicos e manter o estado de equilíbrio celular. O desequilíbrio entre os componentes oxidantes e antioxidantes tem sido associado a diversas doenças e ao processo de envelhecimento. Os sistemas antioxidantes naturais podem sofrer um declínio com o envelhecimento, o que poderá levar a uma diminuição na tolerância ao estresse oxidativo (EO) e consequentemente ao aumento da PL com o avançar da idade. Os hábitos de vida podem atenuar e/ou agravar os danos oxidativos. Assim, é necessário entender os possíveis efeitos de comportamentos saudáveis nos mecanismos de EO, e mais concretamente na PL, para promover a saúde e colaborar de maneira efetiva na profilaxia e terapêutica de desordens sistêmicas associadas ao envelhecimento.

Palavras-chave: peroxidação lipídica, antioxidantes, envelhecimento, hábitos de vida.

Abstract

Free radicals have high reactive capacity and their interaction with biomolecules could change their functional and structural capacity and consequently cause cell damage. The interaction of free radicals with polyunsaturated fatty acids, which are present in cellular membranes, could induce lipid peroxidation, and result in high reactive product. Lipid peroxidation products, if not neutralized or the damaged are not repaired, have the ability to induce cellular apoptosis. Under physiological conditions the antioxidant system can neutralize toxic oxidants and preserve the cell balance. The oxidant and antioxidant unbalance has been associated with several diseases and aging. Natural antioxidant system can decrease with aging, which might conduce to a reduction of oxidative stress tolerance. Lifestyle can be determinant in oxidative damage. Therefore, it is important to understand the effect of healthy behaviours in oxidative stress process, and more particularly in lipid peroxidation, to promote health and to improve prophylaxis and systemic disorders treatment in aging.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidants, aging, lifestyle.

2.1. Introdução

Os organismos aeróbios produzem constantemente espécies reativas de oxigênio (ERO) como subprodutos da respiração aeróbia, através de diversas vias metabólicas (Ma et al., 2013; Poljsak, Milisav, Lampe, & Ostan, 2011). Com isso a exposição às ERO se torna constante pelo organismo, o que pode ocasionar danos oxidativos (Aiken, Kaake, Wang, & Huang, 2011; Aschbacher et al., 2013; Gil del Valle, 2011). O EO caracteriza-se por um estado de desequilíbrio celular entre compostos oxidantes e antioxidantes, que origina danos nas macromoléculas, diminuição da capacidade de reparação celular e consequente declínio progressivo das funções celulares (Butterfield, Bader Lange, & Sultana, 2010; Humphreys et al., 2007; Perez et al., 2009; Salmon, Richardson, & Perez, 2010; Sims-Robinson et al., 2013; Wei & Lee, 2002). Assim como as proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos, os lipídios também são alvos de ataque das ERO (Aschbacher et al., 2013). A produção de intermediários reativos oriundos do EO, podem induzir a PL dos PUFAs, alterar a integridade celular e causar diversas perturbações e doenças no organismo (Barrera, 2012; Yoshida, Umeno, & Shichiri, 2013). Acredita-se que o acúmulo dos produtos originados do processo de PL seja um dos mais potentes indutores do EO (Anderson, Katunga, & Willis, 2012; Yoshida et al., 2013).

Sabe-se que os sistemas antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos presentes no organismo, contribuem para proteger as células contra o ataque dos RL (Jacob, Noren Hooten, Trzeciak, & Evans, 2013; Thirumalai, Therasa, Elumalai, & David, 2011), e que os hábitos de vida podem atenuar e/ou potencializar o processo de EO e consequentemente a PL (Coen et al., 2013; Finaud, Lac, & Filaire, 2006; Minich & Bland, 2013). Os efeitos biológicos e fisiológicos da PL e seus produtos ainda são poucos elucidados, porém alguns estudos sugerem uma associação entre PL e diversos processos neurodegenerativos, incluindo doenças associadas à idade (Adibhatla & Hatcher, 2008; Niki, 2009). Neste sentido, o objetivo desta revisão foi investigar os possíveis contributos dos hábitos de vida na PL, com o objetivo de propor possíveis estratégias profiláticas e terapêuticas para promoção de saúde.

2.2. Estresse Oxidativo, Peroxidação Lipídica e Envelhecimento

Os RL são considerados espécies químicas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na sua camada de valência, e esta camada incompleta lhe confere sua alta capacidade reativa (Puca et al., 2013; Roberts et al., 2007; Schurks, Glynn, Rist, Tzourio, & Kurth, 2010; Veskokoukis, Tsatsakis, & Kouretas, 2012).

A formação de RL acontece continuamente em situações fisiológicas e tem funções biológicas extremamente importantes como manutenção da homeostase, sinalização celular, função imunológica, processos metabólicos e como mediadores nas transferências de elétrons (Poljsak, Suput, & Milisav, 2013; Styskal, Van Remmen, Richardson, & Salmon, 2012; Takahashi et al., 2013). Porém, existem ainda, moléculas que não apresentam elétrons desemparelhados, derivadas de RL, que são altamente reativas e potencialmente formadoras de RL, que são denominadas ERO (Bartosz, 2009; Powers & Jackson, 2008). Neste artigo, a designação de ERO irá incluir os RL e as ERO.

A alta reatividade das ERO viabiliza inúmeras interações celulares, dentre elas a PL, inativação de enzimas, alteração do estado de oxi-redução intra-celular, danos oxidativos (DNA, lipídios e proteínas), diminuição da síntese, aumento da degradação proteica, elevação de sinais apoptóticos e diversas condições fisiológicas como o envelhecimento e doenças tais como diabetes, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares (Behr, Moreira, & Frey, 2012; Ghone et al., 2013; Ryan et al., 2010; Takahashi et al., 2013). Porém, os resultados da interatividade celular irão depender, principalmente, do compartimento celular em que as ERO são geradas, da capacidade de eliminá-las, das espécies reativas envolvidas, da sua reatividade, da capacidade de difusão, bem como da capacidade de reparar os danos (Burton & Jauniaux, 2011).

As mitocôndrias são consideradas a principal fonte de consumo de oxigênio intracelular e de formação de ERO, através da cadeia transportadora de elétrons (Back, Braeckman, & Matthijssens, 2012; Sieprath, Darwiche, & De Vos, 2012). Cerca de 2% a 5% do oxigênio metabolizado nas mitocôndrias

durante o processo de respiração celular, dá origem aos RL através do desvio da via metabólica e ficam reduzidos a uma forma univalente que é altamente citotóxica (Rahal et al., 2014; Venkataraman, Khurana, & Tai, 2013; Zimniak, 2011). A atividade metabólica mais elevada em alguns órgãos como, cérebro, fígado, rim e pulmão possivelmente torna-os mais susceptíveis a danos oxidativos associados ao envelhecimento, ou seja, a manifestação da mesma agressão pode variar de acordo com o tipo de células (Moller, Lohr, Folkmann, Mikkelsen, & Loft, 2010).

Os papéis fisiológicos e fisiopatológicos das ERO tem sido alvo de diversas pesquisas, porém o seu reduzido tempo de vida dificulta análises in vivo ou in vitro. Desta forma, os produtos derivados de sua oxidação (dentre eles a PL), bastante mais estáveis, tem sido mais utilizados para estudo em amostras biológicas (Erejuwa, Sulaiman, & Ab Wahab, 2013).

Os PUFAs apresentam diversas funções fisiológicas como a estrutura, permeabilidade seletiva e fluidez da membrana celular, fornecimento energético, respostas adaptativas, expressão gênica e sinalização celular (Catala, 2010a; Haggag, Elsanhoty, & Ramadan, 2014; Muriel, 2009; Samhan-Arias, Tyurina, & Kagan, 2011). Porém por possuírem várias ligações duplas entre átomos de carbono são mais vulneráveis ao ataque das ERO (Bochkov et al., 2010). A PL caracteriza-se pela oxidação dos lipídios celulares, sendo uma importante consequência do EO (Block et al., 2008). Trata-se de um processo complexo que envolve a interação de RL com os PUFAs, e resulta em produtos altamente reativos (Reed, 2011; Yoshida et al., 2013). É diferenciada das outras formas de danos causados por ERO, pela capacidade de iniciar reações em cadeia (Abd Hamid et al., 2011; Catala, 2010b; Nam, 2011), alterar a permeabilidade e microviscosidade da membrana, e com isso causar danos estruturais e funcionais capazes de gerar diversas perturbações sistêmicas e enfermidades (Niki, 2009). A toxicidade do processo é induzida pela produção de malondialdeído (MDA), 4-Hidroxi-2-Nonenal (HNE), α , β aldeídos insaturados e acroleína, que são altamente reativos com outras biomoléculas, danificando-as, e podendo inclusivamente resultar em apoptose celular (Dubinina & Dadali, 2010; Lee, Chung, Lee, & Ahn, 2005; Sen, Khanna, & Roy, 2006; Sultana, Perluigi, & Allan Butterfield, 2013).

As células necessitam responder rapidamente aos efeitos estressores, de forma a manter a homeostase e/ou evitar perdas de funções biológicas (Singal, Jampana, & Weinman, 2011). Qualquer déficit na capacidade de resposta tem um impacto significativo nas funções celulares e conseqüentemente no estado de saúde dos tecidos (Ergin, Hariry, & Karasu, 2013; McNeil & Steinhardt, 2003). Em condições fisiológicas, as células apresentam um elaborado sistema de defesa antioxidante enzimático (superóxido dismutase, glutathione peroxidase, catalase) e não-enzimático (vitaminas E, C e glutathione reduzida) essenciais para a sobrevivência dos organismos aeróbios (Halliwell, 2011; Hopps, Noto, Caimi, & Averna, 2010; Johnson, 2002; Ryan et al., 2008; Thirumalai et al., 2011).

O processo de reparação de PL é muito limitado e menos desenvolvido, mas antioxidantes lipídicos, especialmente as vitaminas solúveis em lipídios, como é o caso da vitamina E, podem proteger contra a oxidação lipídica (Radak, Zhao, Goto, & Koltai, 2011), através da redução dos RL e da quebra de reações em cadeia (Ramadan, Asker, & Ibrahim, 2008).

A vitamina E na sua forma ativa (α -tocoferol) tem sido alvo de diversos estudos, por se tratar de um potente antioxidante lipossolúvel, que consegue impedir a propagação de reações de PL nas membranas, através da captação de radicais peroxil (Naziroglu et al., 2010; Traber & Atkinson, 2007; Traber & Stevens, 2011). Segundo Atkinson et al. (2010), a vitamina E possui locais enriquecidos com fosfolipídios poliinsaturados, que aumentam a sua concentração nos locais mais necessários, para funcionar como antioxidante. A vitamina E tem sido identificada como o principal antioxidante das membranas celulares e exibe efeitos anti-inflamatórios que reduzem o risco de doenças cardiovasculares (Park et al., 2013). Porém a literatura ainda é inconsistente no que diz respeito aos possíveis efeitos em humanos (Catala, 2012).

Contudo, quando o organismo é capaz de neutralizar, limitar ou reparar os danos oxidativos os riscos para a saúde são minimizados (Dato et al., 2013; Kagias, Nehammer, & Pocock, 2012). Atualmente, as evidências sugerem que com o avançar da idade a tolerância ao EO diminui, os níveis de PL aumentam, fatos que podem ser explicados pelo aumento na produção e/ou diminuição da

eliminação de ERO (Martin, Ye, & Allen, 1998; Shi & Gibson, 2007), declínio dos antioxidantes endógenos (Massudi et al., 2012; Traustadottir et al., 2012), o que pode acelerar e intensificar a degeneração celular e o processo de envelhecimento (Kregel & Zhang, 2007).

A longevidade no mundo tem aumentado e com isso tem ocorrido um aumento da perda de funcionalidade e doenças relacionadas com a idade (Clark et al., 2012; Honma et al., 2013). Assim, é de grande importância para saúde pública, identificar características dos hábitos de vida que podem reduzir o risco de declínios funcionais orgânicos e favorecer a promoção de saúde (Carlson et al., 2012). Este assunto tem sido alvo de inúmeras pesquisas e ainda existem contradições a respeito de possíveis causas que podem ser consideradas consequências também no processo de envelhecimento e doenças associadas. Sabe-se que envelhecer é um processo fisiológico, progressivo e complexo que acontece no organismo, e caracteriza-se por inúmeras alterações irreversíveis (Booth, Laye, & Roberts, 2011), que têm sido atribuídas, em parte, aos efeitos deletérios e acumulativos dos danos oxidativos nas macromoléculas e menor capacidade do organismo em lidar com os danos induzidos pelas ERO (Aschbacher et al., 2013; Mitchell, Watson, Milat, Chung, & Lord, 2013; Pandey & Rizvi, 2010; Traustadottir et al., 2012). Segundo Dmitriev (1998); Dmitriev & Titov (2010), envelhecer e doenças relacionadas com a idade podem estar vinculados com reações químicas induzidas pelos radicais peróxido, produtos intermediários da PL. A longevidade parece ser favorecida quer pela redução da carga pró-oxidante ou pelo aumento das defesas antioxidantes, ou ainda pela combinação dos dois fatores (Ryan et al., 2008).

Vários estudos tem salientado a influência marcante dos hábitos de vida (i.e. exercício físico, dieta, estresse diário, álcool e tabagismo), tais como fatores que podem atenuar e/ou agravar os níveis danos oxidativos (De Marchi, Baldassari, Bononi, Wieckowski, & Pinton, 2013; Haorah, Knipe, Leibhart, Ghorpade, & Persidsky, 2005; Pocobelli, Peters, Kristal, & White, 2009). Contudo, os comportamentos considerados modificáveis que estão relacionados com saúde/doença merecem atenção especial quando se pensa em prevenção de diversas doenças, nomeadamente as relacionadas com o

envelhecimento e prolongamento do período de vida saudável (Everitt et al., 2006).

2.3. Peroxidação Lipídica e Hábitos de Vida

As células dos sistemas vivos são expostas a diversos fatores estressores que podem ser de origem ambiental ou endógena, e que para manutenção da homeostase celular múltiplas respostas adaptativas são desencadeadas para manutenção da integridade do organismo (Ergin et al., 2013).

Apesar de algumas fontes externas como a alimentação, os agentes poluentes e a radiação também participarem do processo de formação de RL, a grande maioria das ERO são formadas no interior das células e não são provenientes do ambiente (Poljsak, 2011).

O desequilíbrio entre pró-oxidantes e sistemas antioxidantes pode gerar danos nas macromoléculas (Milaneschi et al., 2013; Semba et al., 2007), e tratando-se de reações de PL ao nível da membrana celular, os danos podem comprometer a funcionalidade celular e gerar produtos tóxicos secundários (Catala, 2009).

A capacidade antioxidante total caracteriza-se pela ação acumulada de todos antioxidantes presentes no plasma, cuja função é proteger as células dos efeitos nocivos dos radicais livres (Haggag et al., 2014). Porém sabe-se que os antioxidantes reagem de maneira diferente com diferentes ERO e que os produtos finais da reatividade podem variar a atividade quando analisados em in vivo ou in vitro (Halliwell, 2013). A ingestão de vitaminas minerais e frutas, rotina de exercícios e não fumar foram correlacionadas com um aumento na capacidade antioxidante total, enquanto o estresse mental, consumo de álcool e exposição ultravioleta (UV) foram associados a diminuição desta capacidade (Lee et al., 2012).

Hábitos de vida saudáveis tem sido associados com um menor risco de desenvolvimento de doenças provenientes do EO e conseqüentemente da PL (Talegawkar et al., 2009).

Tem sido relatado que as características nutricionais (i.e. tipo, qualidade, proporção e equilíbrio) exercem uma influência significativa na manutenção da homeostasia corporal, e acredita-se que uma alimentação saudável rica em alimentos com substâncias antioxidantes pode diminuir os efeitos oxidativos e favorecer a longevidade (Rahal et al., 2014; Sahyoun, Jacques, & Russell, 1996). Os alimentos ditos funcionais, (alimentos ou ingredientes que produzem efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou benéficos a saúde, além das funções nutricionais) (Stefe, Alves, & Ribeiro, 2008; Vella, Stratton, Sheeshka, & Duncan, 2014), tem sido alvo de pesquisa e interesse nos últimos anos devido a possível associação dos seus efeitos antioxidantes com a longevidade.

A restrição calórica alimentar (RC), sem desnutrição, tem sido relatada como possível maneira de retardar doenças degenerativas associadas com a idade (Fontana, 2009). Inicialmente acreditava-se que RC estava associada a diminuição das ERO, por redução da respiração mitocondrial (Merksamer et al., 2013; Ristow & Schmeisser, 2011). No entanto, outros estudos mostraram que ratos e leveduras submetidos a RC, tiveram um aumento da respiração mitocondrial com possível redução dos danos oxidativos ao longo do tempo, que podem ter sido induzidos pelo aumento da resistência ao EO (Lin et al., 2002; Schulz et al., 2007). Apesar da maioria dos estudos que relacionam RC com longevidade serem efetuados em animais, alguns dados já demonstram a sua aplicabilidade em humanos com redução significativa de biomarcadores de envelhecimento mediante RC (Heilbronn et al., 2006; Villetta & Anton, 2007). De acordo com o estudo de Sauve, Wolberger, Schramm, & Boeke (2006), a associação entre sirtuínas e RC pode desencadear alterações biológicas benéficas a saúde de mamíferos e favorecer a longevidade. A sirtuína I, parece estar envolvida na biogênese mitocondrial (Rodgers et al., 2005) e regular de forma positiva a expressão de genes relacionados à capacidade antioxidante, incluindo a catalase e glutatona peroxidase quando analisados em mamíferos (St-Pierre et al., 2006). Já no estudo de Meydani et al. (2011), foi verificado um aumento da atividade antioxidante e a atenuação dos níveis de EO, em 46 indivíduos (24-42 anos de idade) com sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m²), submetidos a 6 meses de RC. Idosos saudáveis submetidos a 3 três meses de RC, obtiveram melhorias a nível da memória verbal, o que reflete que a RC

também pode influenciar as alterações cerebrais decorrentes do envelhecimento (Witte, Fobker, Gellner, Knecht, & Floel, 2009). Apesar dos estudos sugerirem que uma alimentação rica em frutas e verduras podem funcionar como possíveis moduladores de diversas doenças, propiciado pelo elevado teor antioxidante desses alimentos, (Rahal et al., 2014; Strandhagen, Hansson, Bosaeus, Isaksson, & Eriksson, 2000), e a RC sugerir possível diminuição dos danos oxidativos (Merksamer et al., 2013), os seus efeitos na capacidade de aumentar a expectativa de vida em humanos ainda tem sido questão de debate.

O tabagismo tem sido considerado um dos fatores de risco de maior impacto sobre os índices de mortalidade, e de acordo com Tamakoshi et al. (2010) o não uso do tabaco apareceu como a primeira e melhor maneira de aumentar a expectativa de vida. De acordo com um estudo longitudinal (15 anos) que envolveu 2327 idosos com idade média de 68 anos, apenas o tabagismo foi considerado fator de risco comportamental com associação significativa com incapacidade e mortalidade (Chakravarty et al., 2012). Alguns pesquisadores demonstram uma associação entre o tabaco e a presença de 8-isoprostano (biomarcador de EO) na urina de fumantes (Gutteridge & Halliwell, 2000; Sakano et al., 2009) e de produtos como o MDA (biomarcador da PL), proteínas oxidadas e diminuição dos níveis de antioxidantes como glutathione, vitamina C e β -carotenos em soro de fumadores (Reilly, Delanty, Lawson, & FitzGerald, 1996). Embora a relação entre o tabagismo e o aumento da mortalidade esteja bem estabelecida, são escassos os estudos sobre a influência do consumo de cigarros e incapacidade física (Reuser, Bonneux, & Willekens, 2009).

O consumo de etanol tem sido referido como capaz de induzir a geração de ERO e inibir a síntese de glutathione (Koken, GURSOY, & Kahraman, 2010). De fato, Das & Vasudevan (2007) afirmam que o metabolismo do etanol está envolvido na depleção dos componentes do sistema antioxidante e diretamente ligado à geração de ERO e EO no fígado, órgão este bastante envolvido no metabolismo de lipídios o que pode favorecer a PL. No entanto, estudos sobre seus efeitos ainda apresentam resultados controversos por existirem diversas condicionantes metodológicas que inviabilizam a generalização dos resultados.

Alguns dos fatores que estão na base desta inconsistência dos resultados são: a dosagem de álcool é variável ou a sua descrição é pouco precisa; uns estudos analisam os efeitos agudos enquanto outros analisam os efeitos crônicos do consumo de álcool; a amostra dos estudos é muito diversificada utilizando diferentes modelos animais; o estado nutricional também pode influenciar a expressão dos efeitos do consumo de álcool; o sexo, dentre outros (Comporti et al., 2010).

A inatividade física é um fator chave na etiologia e progressão de doenças cardiovasculares (Bruce, Hossack, Derouen, & Hofer, 1983), metabólicas e degenerativas (Thijssen et al., 2010) e as cardiovasculares podem ser preditoras de mortalidade (Blair et al., 1995). A inatividade física pode favorecer muitas condições de incapacidade em adultos mais velhos (Pahor et al., 2014), incluindo o risco de queda, a depressão, o câncer, a diabetes dentre outros, sendo considerada um dos fortes preditores de debilidade e dependência em idosos (Fielding et al., 2011). Com o envelhecimento as pessoas, tendenciosamente tornam-se menos ativas (Johannsen et al., 2008; Tanaka & Seals, 2008), agravando a perda progressiva de massa óssea e muscular (Demontiero, Vidal, & Duque, 2012; Mundy, 2006). Estas alterações, agravadas pelo processo de envelhecimento, predis põem ao aumento do risco de quedas e fraturas em idosos. Um dos mecanismos envolvidos na perda de massa óssea com a idade e com a redução de atividade física é o EO (Chodzko-Zajko et al., 2009). Baek et al. (2010), encontraram uma associação negativa entre os níveis de 8-Hidroxi-2-desoxiguanosina e a densidade mineral óssea em mulheres pós-menopausa, o que corrobora com outros estudos que relacionam EO e densidade mineral óssea (Basu, Michaelsson, Olofsson, Johansson, & Melhus, 2001; Sanchez-Rodriguez, Ruiz-Ramos, Correa-Munoz, & Mendoza-Nunez, 2007; Sontakke & Tare, 2002). Esta relação entre EO e perda de massa óssea tem sido explicada pelo aumento da apoptose de osteócitos induzida pelo aumento do EO devido à deficiência de estrogênio em humanos, que desempenha um importante papel antioxidante (Tomkinson, Reeve, Shaw, & Noble, 1997), pelo aumento das ERO e também pelo desuso mecânico que possivelmente aumenta a hipóxia dos osteócitos levando à reabsorção óssea (Mann, Huber, Kogianni, Collins, & Noble, 2007). Evidências sugerem que

inatividade física, juntamente com o avançar da idade aumenta a quantidade de tecido adiposo intermuscular (Marcus, Addison, Kidde, Dibble, & Lastayo, 2010), e diminuição da síntese proteica, o que provavelmente contribui para a diminuição da produção de força muscular, mobilidade e capacidade metabólica em idosos (Goodpaster et al., 2001; Visser et al., 2005; Visser et al., 2002). Manini et al. (2007), constataram que apenas 4 semanas de imobilização de indivíduos jovens, foram suficientes para que ocorresse acumulação de adiposidade intermuscular. De acordo com o estudo de Morie et al. (2010), realizado com 82 homens com mais de 65 anos de idade, os indivíduos que exibiam níveis de atividade física relativamente baixos, quando comparados com participantes da mesma idade e IMC equivalentes, apresentaram mais condições médicas (principalmente de origem cardiovascular e metabólica), enquanto os indivíduos com altos índices de atividade física demonstraram melhor desempenho na função física e mobilidade. Alguns estudos demonstram que os níveis de atividade física em adultos mais velhos foram associados à maior independência nas atividades de vida diária (Lacroix, Guralnik, Berkman, Wallace, & Satterfield, 1993), maior desempenho nas tarefas que requerem mobilidade (Rantanen et al., 1999) e maior número de anos sem debilidades (Nusselder et al., 2008). De fato, as recomendações de saúde pública, reconhecem que o exercício regular e a atividade física são determinantes para a prevenção, gestão e tratamento de inúmeras doenças crônicas, como hipertensão arterial, doenças cardíacas, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e perda de massa muscular associada a idade (Colberg et al., 2010; Haskell et al., 2007). Porém os efeitos são divergentes quando se compara diferentes modalidades de exercícios, como é o caso do treinamento aeróbio que é capaz de modificar de forma mais eficaz os fatores de risco cardiovasculares, com o treinamento resistido que mantém de forma mais eficaz a taxa metabólica basal, a massa muscular e a função física em idosos (Egan & Zierath, 2013). Estão também amplamente descritos os benefícios da prática regular de exercício físico na redução do EO, seja pelo aumento da capacidade antioxidante, pela diminuição das ERO, pelo aumento a resistência contra o EO ou ainda pela melhoria da função mitocondrial (Golbidi, Badran, & Laher, 2012; Mota et al., 2010). De acordo com o estudo de Radak et al. (2000), verificou-se uma redução na PL em órgãos de ratos após a

prática regular a longo prazo de exercício físico. Outros autores demonstraram que a prática de exercício aeróbio de intensidade moderada (50-70% FCmáx.), é capaz de diminuir a PL em indivíduos obesos (Lazarevic et al., 2006; Rector et al., 2007). Resultados semelhantes foram observados por (Vincent, Bourguignon, & Vincent, 2006), que também menciona uma diminuição da PL em indivíduos obesos, submetidos a 24 semanas de exercícios de resistência de intensidade moderada.

O exercício físico regular tem como propósito induzir adaptações fisiológicas, através da produção de um estado oxidante ótimo (ainda não estabelecido na literatura), e funcionar como um possível regulador positivo do sistema antioxidante (Fisher-Wellman & Bloomer, 2009). Sendo que um nível mínimo de estresse deve ser atingido, para que os possíveis efeitos benéficos do exercício possam surgir (Radak, Chung, & Goto, 2008). Porém, o exercício extenuante, sem intervalo de recuperação suficiente e sistemático pode causar o acúmulo ERO, induzir a PL e aumentar o risco de doenças associadas e provocar danos a saúde (Howard, McNeil, & McNeil, 2011). De fato, apesar da consistência dos resultados da prática regular de exercício físico ao nível do organismo (Booth et al., 2011; Campbell et al., 2010), ao nível celular e molecular os benefícios do exercício físico ainda não são consistentes. Diversos constrangimentos metodológicos têm contribuído para esta inconsistência, entre os quais se destaca o controlo da variável exercício físico. Mensurar a intensidade, duração e frequência se torna um obstáculo para quantificar a eficácia que este tipo de atividade é capaz de induzir ao organismo e na longevidade.

A combinação entre os componentes dos hábitos de vida e seus efeitos combinados, podem ocasionar resultados acumulativos sobre a saúde em geral (Byun et al., 2010; Dato et al., 2013). Quando analisado, o consumo moderado de álcool, a inatividade física e a dieta desbalanceada, em um estudo longitudinal com 20.000 sujeitos, acompanhados por 11 anos, estas variáveis foram apontadas como possíveis causas de morte e doenças associadas (Khaw et al., 2008). Por outro lado, comportamentos de vida saudáveis como não fumar, a prática regular de exercício físico, manutenção do peso ideal, alimentação equilibrada, dentre outros, podem contribuir na prevenção de

incapacidades, deficiências e redução dos índices de mortalidade (Loef & Walach, 2012; Peel, McClure, & Bartlett, 2005).

2.4. Conclusão

A exposição constante do organismo aos radicais livres faz parte de um processo fisiológico. O desequilíbrio celular entre os componentes oxidantes e antioxidantes induzem o EO, e consequentes danos moleculares, que tem sido associados a diversas doenças e ao processo de envelhecimento.

Um possível caminho para reduzir os danos oxidativos desencadeados pelo EO e consequentemente pela PL está vinculado a comportamentos de vida saudáveis. A combinação entre hábitos como não fumar, consumo moderado de álcool, prática regular de exercício físico, alimentação balanceada, dentre outros, tem sido associados com uma diminuição da mortalidade, manutenção da saúde e prevenção dos efeitos deletérios do envelhecimento.

Educar e motivar a população na adoção de comportamentos saudáveis, trata-se de uma importante tarefa para a saúde pública, pois como os comportamentos adotados podem ser modificáveis e estão associados à qualidade de vida, saúde e possivelmente vinculados a longevidade, merecem atenção especial de equipes multidisciplinares em trabalhos de conscientização da população.

Referências

- Abd Hamid, N. A., Hasrul, M. A., Ruzanna, R. J., Ibrahim, I. A., Baruah, P. S., Mazlan, M., . . . Ngah, W. Z. (2011). Effect of vitamin E (Tri E(R)) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nutr J*, *10*, 37. doi: 10.1186/1475-2891-10-37.
- Adibhatla, R. M., & Hatcher, J. F. (2008). Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Subcell Biochem*, *49*, 241-268. doi: 10.1007/978-1-4020-8831-5_9.
- Aiken, C. T., Kaake, R. M., Wang, X. R., & Huang, L. (2011). Oxidative Stress-Mediated Regulation of Proteasome Complexes. *Molecular & Cellular Proteomics*, *10*(5). doi: DOI 10.1074/mcp.M110.006924.
- Anderson, E. J., Katunga, L. A., & Willis, M. S. (2012). Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *39*(2), 179-193. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x.
- Aschbacher, K., O'Donovan, A., Wolkowitz, O. M., Dhabhar, F. S., Su, Y., & Epel, E. (2013). Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1698-1708. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.004.
- Atkinson, J., Harroun, T., Wassall, S. R., Stillwell, W., & Katsaras, J. (2010). The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(5), 641-651. doi: DOI 10.1002/mnfr.200900439.
- Back, P., Braeckman, B. P., & Matthijssens, F. (2012). ROS in aging *Caenorhabditis elegans*: damage or signaling? [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, *2012*, 608478. doi: 10.1155/2012/608478.
- Baek, K. H., Oh, K. W., Lee, W. Y., Lee, S. S., Kim, M. K., Kwon, H. S., . . . Kang, M. I. (2010). Association of Oxidative Stress with Postmenopausal Osteoporosis and the Effects of Hydrogen Peroxide on Osteoclast Formation in Human Bone Marrow Cell Cultures. *Calcified Tissue International*, *87*(3), 226-235. doi: DOI 10.1007/s00223-010-9393-9.
- Barrera, G. (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol*, *2012*, 137289. doi: 10.5402/2012/137289.
- Bartosz, G. (2009). Reactive oxygen species: Destroyers or messengers? *Biochemical Pharmacology*, *77*(8), 1303-1315. doi: DOI 10.1016/j.bcp.2008.11.009.

Basu, S., Michaelsson, K., Olofsson, H., Johansson, S., & Melhus, H. (2001). Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 288(1), 275-279. doi: DOI 10.1006/bbrc.2001.5747.

Behr, G. A., Moreira, J. C. F., & Frey, B. N. (2012). Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 609421 Doi 10.1155/2012/609421.

Blair, S. N., Kohl, H. W., Barlow, C. E., Paffenbarger, R. S., Gibbons, L. W., & Macera, C. A. (1995). Changes in Physical-Fitness and All-Cause Mortality - a Prospective-Study of Healthy and Unhealthy Men. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 273(14), 1093-1098. doi: DOI 10.1001/jama.273.14.1093.

Block, G., Jensen, C. D., Morrow, J. D., Holland, N., Norkus, E. P., Milne, G. L., . . . Hartz, P. (2008). The effect of vitamins C and E on biomarkers of oxidative stress depends on baseline level. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *Free Radic Biol Med*, 45(4), 377-384. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.005.

Bochkov, V. N., Oskolkova, O. V., Birukov, K. G., Levenon, A. L., Binder, C. J., & Stockl, J. (2010). Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(8), 1009-1059. doi: DOI 10.1089/ars.2009.2597.

Booth, F. W., Laye, M. J., & Roberts, M. D. (2011). Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1497-1504. doi: DOI 10.1152/jappphysiol.00420.2011.

Bruce, R. A., Hossack, K. F., Derouen, T. A., & Hofer, V. (1983). Enhanced Risk Assessment for Primary Coronary Heart-Disease Events by Maximal Exercise Testing - 10 Years Experience of Seattle Heart Watch. *Journal of the American College of Cardiology*, 2(3), 565-573.

Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(3), 287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.

Butterfield, D. A., Bader Lange, M. L., & Sultana, R. (2010). Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Biochim Biophys Acta*, 1801(8), 924-929. doi: 10.1016/j.bbailip.2010.02.005.

Byun, W., Sieverdes, J. C., Sui, X. M., Hooker, S. P., Lee, C. D., Church, T. S., & Blair, S. N. (2010). Effect of Positive Health Factors and All-Cause Mortality in Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(9), 1632-1638. doi: Doi 10.1249/Mss.0b013e3181d43f29.

Campbell, P. T., Gross, M. D., Potter, J. D., Schmitz, K. H., Duggan, C., McTiernan, A., & Ulrich, C. M. (2010). Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *Med Sci Sports Exerc*, 42(8), 1448-1453. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181cfc908.

Carlson, M. C., Parisi, J. M., Xia, J., Xue, Q. L., Rebok, G. W., Bandeen-Roche, K., & Fried, L. P. (2012). Lifestyle activities and memory: variety may be the spice of life. The women's health and aging study II. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(2), 286-294. doi: 10.1017/S135561771100169X.

Catala, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Chem Phys Lipids*, 157(1), 1-11. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004.

Catala, A. (2010a). The function of very long chain polyunsaturated fatty acids in the pineal gland. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochim Biophys Acta*, 1801(2), 95-99. doi: 10.1016/j.bbailip.2009.10.010.

Catala, A. (2010b). A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. [Historical Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochem Biophys Res Commun*, 399(3), 318-323. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.087.

Catala, A. (2012). Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "Fluid Mosaic Model" to the "Lipid Whisker Model". [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochimie*, 94(1), 101-109. doi: 10.1016/j.biochi.2011.09.025.

Chakravarty, E. F., Hubert, H. B., Krishnan, E., Bruce, B. B., Lingala, V. B., & Fries, J. F. (2012). Lifestyle risk factors predict disability and death in healthy aging adults. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Am J Med*, 125(2), 190-197. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.006.

Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Singh, M. A. F., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., & Skinner, J. S. (2009). Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(7), 1510-1530. doi: Doi 10.1249/Mss.0b013e3181a0c95c.

Clark, F., Jackson, J., Carlson, M., Chou, C. P., Cherry, B. J., Jordan-Marsh, M., . . . Azen, S. P. (2012). Effectiveness of a lifestyle intervention in promoting the well-being of independently living older people: results of the Well Elderly 2 Randomised Controlled Trial. [Randomized

Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Epidemiol Community Health*, 66(9), 782-790. doi: 10.1136/jech.2009.099754.

Coen, P. M., Jubrias, S. A., Distefano, G., Amati, F., Mackey, D. C., Glynn, N. W., . . . Goodpaster, B. H. (2013). Skeletal Muscle Mitochondrial Energetics Are Associated With Maximal Aerobic Capacity and Walking Speed in Older Adults. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 447-455. doi: DOI 10.1093/gerona/gls196.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and Type 2 Diabetes The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, 33(12), 2692-2696. doi: Doi 10.2337/Dc10.1548.

Comporti, M., Signorini, C., Leoncini, S., Gardi, C., Ciccoli, L., Giardini, A., . . . Arezzini, B. (2010). Ethanol-induced oxidative stress: basic knowledge. *Genes Nutr*, 5(2), 101-109. doi: 10.1007/s12263-009-0159-9.

Das, S. K. and D. M. Vasudevan (2007). "Alcohol-induced oxidative stress." *Life Sci* 81(3): 177-187.

Dato, S., Crocco, P., D'Aquila, P., de Rango, F., Bellizzi, D., Rose, G., & Passarino, G. (2013). Exploring the Role of Genetic Variability and Lifestyle in Oxidative Stress Response for Healthy Aging and Longevity. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), 16443-16472. doi: DOI 10.3390/ijms140816443.

De Marchi, E., Baldassari, F., Bononi, A., Wieckowski, M. R., & Pinton, P. (2013). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Obesity: Role of p66Shc and Protein Kinase C. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 564961 Doi 10.1155/2013/564961.

Demontiero, O., Vidal, C. & Duque, G. (2012). Aging and bone loss: new insights for the clinical. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*, 4(2).

Dmitriev, L. F. (1998). Cytochrome b(5) and tocopherol provide functions of lipid-radical cycles and energy conversion in membranes. *Biochemistry-Moscow*, 63(10), 1233-1236.

Dmitriev, L. F., & Titov, V. N. (2010). Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. [Review]. *Ageing Res Rev*, 9(2), 200-210. doi: 10.1016/j.arr.2009.09.004.

Dubinina, E. E., & Dadali, V. A. (2010). Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. *Biochemistry-Moscow*, 75(9), 1069-1087. doi: Doi 10.1134/S0006297910090014.

Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162-184. doi: DOI 10.1016/j.cmet.2012.12.012.

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2013). Evidence in support of potential applications of lipid peroxidation products in cancer treatment. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 931251. doi: 10.1155/2013/931251.

Ergin, V., Hariry, R. E., & Karasu, C. (2013). Carbonyl stress in aging process: role of vitamins and phytochemicals as redox regulators. [Review]. *Aging Dis*, 4(5), 276-294. doi: 10.14336/AD.2013.0400276.

Everitt, A. V., Hilmer, S. N., Brand-Miller, J. C., Jamieson, H. A., Truswell, A. S., Sharma, A. P., Le Couteur, D. G. (2006). Dietary approaches that delay age-related diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 1(1), 11-31. doi: DOI 10.2147/cia.2006.1.1.11.

Fielding, R. A., Rejeski, W. J., Blair, S., Church, T., Espeland, M. A., Gill, T. M., . . . Pahor, M. (2011). The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study: design and methods. [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 66(11), 1226-1237. doi: 10.1093/gerona/qlr123.

Finaud, J., Lac, G., & Filaire, E. (2006). Oxidative stress - Relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36(4), 327-358. doi: Doi 10.2165/00007256-200636040-00004.

Fisher-Wellman, K., & Bloomer, R. J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*, 8, 1. doi: 10.1186/1476-5918-8-1.

Fontana, L. (2009). Modulating human aging and age-associated diseases. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), 1133-1138. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.002.

Ghone, R. A., Suryakar, A. N., Kulhalli, P. M., Bhagat, S. S., Padalkar, R. K., Karnik, A. C., . . . Sangle, D. A. (2013). A study of oxidative stress biomarkers and effect of oral antioxidant supplementation in severe acute malnutrition. *J Clin Diagn Res*, 7(10), 2146-2148. doi: 10.7860/JCDR/2013/6019.3454.

Gil del Valle, L. (2011). Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomedicine & Aging Pathology*, 1(1), 1-7. doi: 10.1016/j.biomag.2011.03.001.

Golbidi, S., Badran, M., & Laher, I. (2012). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients. *Experimental Diabetes Research*. doi: Artn 941868 Doi 10.1155/2012/941868.

- Goodpaster, B. H., Carlson, C. L., Visser, M., Kelley, D. E., Scherzinger, A., Harris, T. B., . . . Newman, A. B. (2001). Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *Journal of Applied Physiology*, *90*(6), 2157-2165.
- Gutteridge, J. M. C., & Halliwell, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000 - A historical look to the future. *Reactive Oxygen Species: From Radiation to Molecular Biology*, *899*, 136-147.
- Haggag, M. E.-S. Y. E.-S., Elsanhoty, R. M., & Ramadan, M. F. (2014). Impact of dietary oils and fats on lipid peroxidation in liver and blood of albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *4*(1), 52-58. doi: 10.1016/s2221-1691(14)60208-2.
- Halliwell, B. (2011). Free radicals and antioxidants - quo vadis? *Trends in Pharmacological Sciences*, *32*(3), 125-130. doi: DOI 10.1016/j.tips.2010.12.002.
- Halliwell, B. (2013). The antioxidant paradox: less paradoxical now? [Research Support, Non-U.S. Govt]. *Br J Clin Pharmacol*, *75*(3), 637-644. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04272.x.
- Haorah, J., Knipe, B., Leibhart, J., Ghorpade, A., & Persidsky, Y. (2005). Alcohol-induced oxidative stress in brain endothelial cells causes blood-brain barrier dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*, *78*(6), 1223-1232. doi: Doi 10.1189/Jlb.0605340.
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., . . . Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *39*(8), 1423-1434. doi: DOI 10.1249/mss.0b013e3180616b27.
- Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., . . . Ravussin, E. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial (vol 295, pg 1539, 2006). *Jama-Journal of the American Medical Association*, *295*(21), 2482-2482.
- Honma, T., Tsuduki, T., Sugawara, S., Kitano, Y., Ito, J., Kijima, R., . . . Miyazawa, T. (2013). Aging decreases antioxidant effects and increases lipid peroxidation in the Apolipoprotein E deficient mouse. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *52*(3), 234-240. doi: Doi 10.3164/Jcbn.12-85.
- Hopps, E., Noto, D., Caimi, G., & Aversa, M. R. (2010). A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. [Review]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *20*(1), 72-77. doi: 10.1016/j.numecd.2009.06.002.

Howard, A. C., McNeil, A. K., & McNeil, P. L. (2011). Promotion of plasma membrane repair by vitamin E. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nat Commun*, 2, 597. doi: 10.1038/ncomms1594.

Humphreys, V., Martin, R. M., Ratcliffe, B., Duthie, S., Wood, S., Gunnell, D., & Collins, A. R. (2007). Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: A comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age and Ageing*, 36(5), 521-526. doi: DOI 10.1093/ageing/afm107.

Jacob, K. D., Noren Hooten, N., Trzeciak, A. R., & Evans, M. K. (2013). Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease. [Research Support, N.I.H., Intramural.Review]. *Mech Ageing Dev*, 134(3-4), 139-157. doi: 10.1016/j.mad.2013.02.008.

Johannsen, D. L., DeLany, J. P., Frisard, M. I., Welsch, M. A., Rowley, C. K., Fang, X., . . . Ravussin, E. (2008). Physical activity in aging: comparison among young, aged, and nonagenarian individuals. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Appl Physiol* (1985), 105(2), 495-501. doi: 10.1152/jappphysiol.90450.2008.

Johnson, P. (2002). Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology & Pharmacology*, 133(4), 493-505. doi: Pii S1532-0456(02)00120-5. Doi 10.1016/S1532-0456(02)00120-5.

Kagias, K., Nehammer, C., & Pocock, R. (2012). Neuronal responses to physiological stress. *Front Genet*, 3, 222. doi: 10.3389/fgene.2012.00222.

Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., & Day, N. (2008). Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Plos Medicine*, 5(3), 518-518. doi: Artn 012 Doi 10.1371/Journal.Pmed.0050012.

Koken, T., Gursoy, F., & Kahraman, A. (2010). Long-term alcohol consumption increases pro-matrix metalloproteinase-9 levels via oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Med Toxicol*, 6(2), 126-130. doi: 10.1007/s13181-010-0081-y.

Kregel, K. C., & Zhang, H. J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R18-R36. doi: DOI 10.1152/ajpregu.00327.2006.

Lacroix, A. Z., Guralnik, J. M., Berkman, L. F., Wallace, R. B., & Satterfield, S. (1993). Maintaining Mobility in Late-Life .2. Smoking, Alcohol-Consumption, Physical-Activity, and Body-Mass Index. *American Journal of Epidemiology*, 137(8), 858-869.

- Lazarevic, G., Antic, S., Cvetkovic, T., Vlahovic, P., Tasic, I., & Stefanovic, V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 32(6), 583-590. doi: Doi 10.1016/S1262-3636(07)70312-9.
- Lee, G. J., Chung, H. W., Lee, K. H., & Ahn, H. S. (2005). Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Korean Medical Science*, 20(2), 267-272.
- Lee, Y. A., Kang, S. G., Kim, S. H., Park, S. J., Kim, H. N., Song, I. S., & Song, S. W. (2012). Assessment of lifestyle effects on the levels of free oxygen radicals in the Korean population. *Korean J Fam Med*, 33(5), 296-304. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.5.296.
- Lin, S. J., Kaerberlein, M., Andalis, A. A., Sturtz, L. A., Defossez, P. A., Culotta, V. C., Guarente, L. (2002). Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature*, 418, 344-348.
- Loef, M., & Walach, H. (2012). The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Prev Med*, 55(3), 163-170. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.06.017.
- Ma, Y., Zhang, L., Rong, S., Qu, H., Zhang, Y., Chang, D., . . . Wang, W. (2013). Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 543760. doi: 10.1155/2013/543760.
- Manini, T. M., Clark, B. C., Nalls, M. A., Goodpaster, B. H., Ploutz-Snyder, L. L., & Harris, T. B. (2007). Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 377-384.
- Mann, V., Huber, C., Kogianni, G., Collins, F., & Noble, B. (2007). The antioxidant effect of estrogen and Selective Estrogen Receptor Modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis in vitro. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Bone*, 40(3), 674-684. doi: 10.1016/j.bone.2006.10.014.
- Marcus, R. L., Addison, O., Kidde, J. P., Dibble, L. E., & Lastayo, P. C. (2010). Skeletal muscle fat infiltration: Impact of age, inactivity, and exercise. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 14(5), 362-366. doi: DOI 10.1007/s12603-010-0081-2.
- Martin, W. R. W., Ye, F. Q., & Allen, P. S. (1998). Increasing striatal iron content associated with normal aging. *Movement Disorders*, 13(2), 281-286.

- Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., & Guillemin, G. J. (2012). Age-Associated Changes In Oxidative Stress and NAD(+) Metabolism In Human Tissue. *Plos One*, 7(7). doi: ARTN e42357 DOI 10.1371/journal.pone.0042357.
- McNeil, P. L., & Steinhardt, R. A. (2003). Plasma membrane disruption: repair, prevention, adaptation. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 19, 697-731. doi: 10.1146/annurev.cellbio.19.111301.140101.
- Merksamer, P. I., Liu, Y. F., He, W. J., Hirsche, M. D., Chen, D., & Verdin, E. (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging-U.S.*, 5(3), 144-150.
- Meydani, M., Das, S., Band, M., Epstein, S., & Roberts, S. (2011). The effect of caloric restriction and glycemic load on measures of oxidative stress and antioxidants in humans: Results from the calerie trial of human caloric restriction. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 15(6), 456-460. doi: DOI 10.1007/s12603-011-0002-z.
- Milaneschi, Y., Cesari, M., Simonsick, E. M., Vogelzangs, N., Kanaya, A. M., Yaffe, K., . . . Penninx, B. W. (2013). Lipid peroxidation and depressed mood in community-dwelling older men and women. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Plos One*, 8(6), e65406. doi: 10.1371/journal.pone.0065406.
- Minich, D. M., & Bland, J. S. (2013). Personalized Lifestyle Medicine: Relevance for Nutrition and Lifestyle Recommendations. *Scientific World Journal*. doi: Artn 129841 Doi 10.1155/2013/129841.
- Mitchell, R. J., Watson, W. L., Milat, A., Chung, A. Z., & Lord, S. (2013). Health and lifestyle risk factors for falls in a large population-based sample of older people in Australia. *J Safety Res*, 45, 7-13. doi: 10.1016/j.jsr.2012.11.005.
- Moller, P., Lohr, M., Folkmann, J. K., Mikkelsen, L., & Loft, S. (2010). Aging and oxidatively damaged nuclear DNA in animal organs. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(10), 1275-1285. doi: DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.003.
- Morie, M., Reid, K. F., Miciek, R., Lajevardi, N., Choong, K., Krasnoff, J. B., . . . Lebrasseur, N. K. (2010). Habitual physical activity levels are associated with performance in measures of physical function and mobility in older men. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(9), 1727-1733. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03012.x.

- Mota, M. P., Peixoto, F. M., Soares, J. F., Figueiredo, P. A., Leitao, J. C., Gaivao, I., & Duarte, J. A. (2010). Influence of aerobic fitness on age-related lymphocyte DNA damage in humans: relationship with mitochondria respiratory chain and hydrogen peroxide production. *Age*, 32(3), 337-346. doi: DOI 10.1007/s11357-010-9138-8.
- Mundy, G. R. (2006). Nutritional modulators of bone remodeling during aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 427s-430s.
- Muriel, P. (2009). Role of free radicals in liver diseases. *Hepato Int*, 3(4), 526-536. doi: 10.1007/s12072-009-9158-6.
- Nam, T. G. (2011). Lipid peroxidation and its toxicological implications. [Review]. *Toxicol Res*, 27(1), 1-6. doi: 10.5487/TR.2011.27.1.001.
- Naziroglu, M., Kilinc, F., Uguz, A. C., Celik, O., Bal, R., Butterworth, P. J., & Baydar, M. L. (2010). Oral vitamin C and E combination modulates blood lipid peroxidation and antioxidant vitamin levels in maximal exercising basketball players. *Cell Biochem Funct*, 28(4), 300-305. doi: 10.1002/cbf.1657.
- Niki, E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. [Review]. *Free Radic Biol Med*, 47(5), 469-484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032.
- Nusselder, W. J., Looman, C. W. N., Franco, O. H., Peeters, A., Slingerland, A. S., & Mackenbach, J. P. (2008). The relation between non-occupational physical activity and years lived with and without disability. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62(9), 823-828. doi: DOI 10.1136/jech.2007.067165.
- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., . . . Williamson, J. D. (2014). Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2014.5616.
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010). Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(1), 2-12.
- Park, J. H., Miyashita, M., Takahashi, M., Kawanishi, N., Bae, S. R., Kim, H. S., . . . Nakamura, Y. (2013). Effects of low-volume walking programme and vitamin E supplementation on oxidative damage and health-related variables in healthy older adults. *Nutrition & Metabolism*, 10. doi: Artn 38 Doi 10.1186/1743-7075-10-38.

Peel, N. M., McClure, R. J., & Bartlett, H. P. (2005). Behavioral determinants of healthy aging. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(3), 298-304. doi: DOI 10.1016/j.amepre.2004.12.002.

Perez, V. I., Bokov, A., Van Remmen, H., Mele, J., Ran, Q. T., Ikeno, Y., & Richardson, A. (2009). Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*, 1790(10), 1005-1014. doi: DOI 10.1016/j.bbagen.2009.06.003.

Pocobelli, G., Peters, U., Kristal, A. R., & White, E. (2009). Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Epidemiol*, 170(4), 472-483. doi: 10.1093/aje/kwp167.

Poljsak, B. (2011). Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 194586. doi: 10.1155/2011/194586

Poljsak, B., Milisav, I., Lampe, T., & Ostan, I. (2011). Reproductive Benefit of Oxidative Damage: An Oxidative Stress "Malevolence"? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 760978 Doi 10.1155/2011/760978.

Poljsak, B., Suput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 956792 Doi 10.1155/2013/956792.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, 88(4), 1243-1276. doi: DOI 10.1152/physrev.00031.2007.

Puca, A. A., Carrizzo, A., Villa, F., Ferrario, A., Casaburo, M., Maciag, A., & Vecchione, C. (2013). Vascular ageing: the role of oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Int J Biochem Cell Biol*, 45(3), 556-559. doi: 10.1016/j.biocel.2012.12.024.

Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Free Radic Biol Med*, 44(2), 153-159. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.

Radak, Z., Sasvari, M., Nyakas, C., Taylor, A. W., Ohno, H., Nakamoto, H., & Goto, S. (2000). Regular training modulates the accumulation of reactive carbonyl derivatives in mitochondrial and cytosolic fractions of rat skeletal muscle. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 383(1), 114-118. doi: DOI 10.1006/abbi.2000.2042.

- Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., & Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Mol Aspects Med*, 32(4-6), 305-315. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.010.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Research International*. doi: Artn 761264 Doi 10.1155/2014/761264.
- Ramadan, M. F., Asker, M. M. S., & Ibrahim, Z. K. (2008). Functional bioactive compounds and biological activities of *Spirulina platensis* lipids. *Czech Journal of Food Sciences*, 26(3), 211-222.
- Rantanen, T., Guralnik, J. M., Sakari-Rantala, R., Leveille, S., Simonsick, E. M., Ling, S., & Fried, L. P. (1999). Disability, physical activity, and muscle strength in older women: The women's health and aging study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(2), 130-135. doi: Doi 10.1016/S0003-9993(99)90109-0.
- Rector, R. S., Warner, S. O., Liu, Y., Hinton, P. S., Sun, G. Y., Cox, R. H., . . . Thomas, T. R. (2007). Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(2), E500-E506. doi: DOI 10.1152/ajpendo.00116.2007.
- Reed, T. T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. [Review]. *Free Radic Biol Med*, 51(7), 1302-1319. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.027.
- Reilly, M., Delanty, N., Lawson, J. A., & FitzGerald, G. A. (1996). Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*, 94(1), 19-25.
- Reuser, M., Bonneux, L. G., & Willekens, F. J. (2009). Smoking Kills, Obesity Disables: A Multistate Approach of the US Health and Retirement Survey. *Obesity*, 17(4), 783-789. doi: Doi 10.1038/Oby.2008.640.
- Ristow, M., & Schmeisser, S. (2011). Extending life span by increasing oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Free Radic Biol Med*, 51(2), 327-336. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.010.
- Roberts, L. J., Oates, J. A., Linton, M. F., Fazio, S., Meador, B. P., Gross, M. D., . . . Morrow, J. D. (2007). The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(10), 1388-1393. doi: DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.019.

Rodgers, J. T., Lerin, C., Haas, W., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M., & Puigserver, P. (2005). Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 alpha and SIRT1. *Nature*, *434*(7029), 113-118. doi: Doi 10.1038/Nature03354.

Ryan, M. J., Dudash, H. J., Docherty, M., Geronilla, K. B., Baker, B. A., Haff, G. G., . . . Alway, S. E. (2010). Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Exp Gerontol*, *45*(11), 882-895. doi: 10.1016/j.exger.2010.08.002.

Ryan, M. J., Dudash, H. J., Docherty, M., Geronilla, K. B., Baker, B. A., Haff, G. G., . . . Always, S. E. (2008). Aging-Dependent Regulation of Antioxidant Enzymes and Redox Status in Chronically Loaded Rat Dorsiflexor Muscles. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(10), 1015-1026.

Sahyoun, N. R., Jacques, P. F., & Russell, R. M. (1996). Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *American Journal of Epidemiology*, *144*(5), 501-511.

Sakano, N., Wang, D. H., Takahashi, N., Wang, B. L., Sauriasari, R., Kanbara, S., . . . Ogino, K. (2009). Oxidative Stress Biomarkers and Lifestyles in Japanese Healthy People. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *44*(2), 185-195.

Salmon, A. B., Richardson, A., & Perez, V. I. (2010). Update on the oxidative stress theory of aging: does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Free Radic Biol Med*, *48*(5), 642-655. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.015.

Samhan-Arias, A. K., Tyurina, Y. Y., & Kagan, V. E. (2011). Lipid Antioxidantes: Free radical Scavenging Versus Regulation of Enzymatic Lipid Peroxidation. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*, *48*(1), 91-95.

Sanchez-Rodriguez, M. A., Ruiz-Ramos, M., Correa-Munoz, E., & Mendoza-Nunez, V. M. (2007). Oxidative stress as a risk factor for osteoporosis in elderly Mexicans as characterized by antioxidant enzymes. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, *8*. doi: Artn 124 Doi 10.1186/1471-2474-8-124.

Sauve, A. A., Wolberger, C., Schramm, V. L., & Boeke, J. D. (2006). The biochemistry of sirtuins. *Annual Review of Biochemistry*, *75*, 435-465. doi: DOI 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133500.

Schulz, T. J., Zarse, K., Voigt, A., Urban, N., Birringer, M., & Ristow, M. (2007). Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and

increasing oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cell Metab*, 6(4), 280-293. doi: 10.1016/j.cmet.2007.08.011.

Schurks, M., Glynn, R. J., Rist, P. M., Tzourio, C., & Kurth, T. (2010). Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. [Meta-Analysis Review]. *BMJ*, 341, c5702. doi: 10.1136/bmj.c5702.

Semba, R. D., Ferrucci, L., Sun, K., Walston, J., Varadhan, R., Guralnik, J. M., & Fried, L. P. (2007). Oxidative stress and severe walking disability among older women. *American Journal of Medicine*, 120(12), 1084-1089. doi: DOI 10.1016/j.amjmed.2007.07.028.

Sen, C. K., Khanna, S., & Roy, S. (2006). Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sciences*, 78(18), 2088-2098. doi: DOI 10.1016/j.lfs.2005.12.001.

Shi, Q., & Gibson, G. E. (2007). Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21(4), 276-291. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815721c3.

Sieprath, T., Darwiche, R., & De Vos, W. H. (2012). Lamins as mediators of oxidative stress. [Review]. *Biochem Biophys Res Commun*, 421(4), 635-639. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.058.

Sims-Robinson, C., Hur, J., Hayes, J. M., Dauch, J. R., Keller, P. J., Brooks, S. V., & Feldman, E. L. (2013). The Role of Oxidative Stress in Nervous System Aging. *Plos One*, 8(7). doi: ARTN e68011 DOI 10.1371/journal.pone.0068011.

Singal, A. K., Jampana, S. C., & Weinman, S. A. (2011). Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Liver Int*, 31(10), 1432-1448. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x.

Sontakke, A., & Tare, R. S. (2002). A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clinica Chimica Acta*, 318(1-2), 145-148. doi: Pii S0009-8981(01)00766-5 Doi 10.1016/S0009-8981(01)00766-5.

St-Pierre, J., Drori, S., Uldry, M., Silvaggi, J. M., Rhee, J., Jager, S., Spiegelman, B. M. (2006). Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*, 127(2), 397-408. doi: DOI 10.1016/j.cell.2006.09.024.

Stefe, C. A., Alves, M. A. R., & Ribeiro, R. L. (2008). Probióticos, Prebióticos e Simbióticos. *Saúde e Ambiente*, 3, 16-33.

Strandhagen, E., Hansson, P. O., Bosaeus, I., Isaksson, B., & Eriksson, H. (2000). High fruit intake may reduce mortality among middle-aged and elderly men. The Study of Men Born in 1913. *European Journal of Clinical Nutrition*, *54*(4), 337-341. doi: DOI 10.1038/sj.ejcn.1600959.

Styskal, J., Van Remmen, H., Richardson, A., & Salmon, A. B. (2012). Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine*, *52*(1), 46-58. doi: DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.441.

Sultana, R., Perluigi, M., & Allan Butterfield, D. (2013). Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Free Radic Biol Med*, *62*, 157-169. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.027.

Takahashi, M., Miyashita, M., Park, J. H., Kim, H. S., Nakamura, Y., Sakamoto, S., & Suzuki, K. (2013). The Association between Physical Activity and Sex-Specific Oxidative Stress in Older Adults. *Journal of Sports Science and Medicine*, *12*(3), 571-578.

Talegawkar, S. A., Beretta, G., Yeum, K. J., Johnson, E. J., Carithers, T. C., Taylor, H. A., Jr., . . . Tucker, K. L. (2009). Total antioxidant performance is associated with diet and serum antioxidants in participants of the diet and physical activity substudy of the Jackson Heart Study. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Nutr*, *139*(10), 1964-1971. doi: 10.3945/jn.109.107870.

Tamakoshi, A., Kawado, M., Ozasa, K., Tamakoshi, K., Lin, Y., Yagyu, K., . . . Hashimoto, S. (2010). Impact of Smoking and Other Lifestyle Factors on Life Expectancy among Japanese: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Journal of Epidemiology*, *20*(5), 370-376. doi: 10.2188/jea.JE20100017.

Tanaka, H., & Seals, D. R. (2008). Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *Journal of Physiology-London*, *586*(1), 55-63. doi: DOI 10.1113/jphysiol.2007.141879.

Thijssen, D. H., Maiorana, A. J., O'Driscoll, G., Cable, N. T., Hopman, M. T., & Green, D. J. (2010). Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *European Journal of Applied Physiology*, *108*(5), 845-875. doi: 10.1007/s00421-009-1260-x.

Thirumalai, T., Therasa, S. V., Elumalai, E. K., & David, E. (2011). Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, *1*(1), 63-66. doi: 10.1016/s2222-1808(11)60016-9.

- Tomkinson, A., Reeve, J., Shaw, R. W., & Noble, B. S. (1997). The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(9), 3128-3135. doi: Doi 10.1210/Jc.82.9.3128.
- Traber, M. G., & Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, *43*(1), 4-15. doi: DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.
- Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Free Radic Biol Med*, *51*(5), 1000-1013. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017.
- Traustadottir, T., Davies, S. S., Su, Y., Choi, L., Brown-Borg, H. M., Roberts, L. J., 2nd, & Harman, S. M. (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. [Comparative Study]. *Age (Dordr)*, *34*(4), 969-982. doi: 10.1007/s11357-011-9277-6.
- Vella, M. N., Stratton, L. M., Sheeshka, J., & Duncan, A. M. (2014). Functional food awareness and perceptions in relation to information sources in older adults. *Nutr J*, *13*(1), 44. doi: 10.1186/1475-2891-13-44.
- Venkataraman, K., Khurana, S., & Tai, T. C. (2013). Oxidative Stress in Aging-Matters of the Heart and Mind. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(9), 17897-17925. doi: DOI 10.3390/ijms140917897.
- Veskoukis, A. S., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2012). Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. [Review]. *Cell Stress Chaperones*, *17*(1), 11-21. doi: 10.1007/s12192-011-0293-3.
- Vincent, H. K., Bourguignon, C., & Vincent, K. R. (2006). Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity*, *14*(11), 1921-1930. doi: Doi 10.1038/Oby.2006.224.
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., . . . Study, H. A. (2005). Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, *60*(3), 324-333.
- Visser, M., Kritchevsky, S. B., Goodpaster, B. H., Newman, A. B., Nevitt, M., Stamm, E., & Harris, T. B. (2002). Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: The health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *50*(5), 897-904. doi: DOI 10.1046/j.1532-5415.2002.50217.

Vitetta, L., & Anton, B. (2007). Lifestyle and nutrition, caloric restriction, mitochondrial health and hormones: Scientific interventions for anti-aging. *Clinical Interventions in Aging*, 2(4), 537-543.

Wei, Y. H., & Lee, H. C. (2002). Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Experimental Biology and Medicine*, 227(9), 671-682.

Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., & Floel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans (vol 106, pg 1255, 2009). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), 6023-6023. doi: DOI 10.1073/pnas.0901549106.

Yoshida, Y., Umeno, A., & Shichiri, M. (2013). Lipid peroxidation biomarkers for evaluating oxidative stress and assessing antioxidant capacity in vivo. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 52(1), 9-16. doi: Doi 10.3164/Jcfn.12-112.

Zimniak, P. (2011). Relationship of electrophilic stress to aging. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Free Radic Biol Med*, 51(6), 1087-1105. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.039.

Capítulo 3

Estudo Empírico

3. Estudo Empírico

A INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE VIDA NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA DE MULHERES COM MAIS DE 40 ANOS

Autores

Renata Ferreira Oliveira

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

DCDES- Edifício de Ciências do Desporto- Parque Desportivo UTAD- Quinta de Prados

Vila Real, Portugal – C. Postal: 5000-801

renatinha_fisio@ig.com.br

Jorge Frederico Pinto Soares

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Zirlene Adriana dos Santos

Faculdade Metodista Granbery

Ana de Fátima Pereira

Instituto Politecnico de Santarém, CIDESD

Sandra Celina Fonseca

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Maria Manuel Oliveira

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, CQ

Maria Paula Gonçalves da Mota

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

mpmota@utad.pt

Resumo

O estresse oxidativo (EO) está envolvido em processos degenerativos como o envelhecimento e diversos tipos de doenças. Os hábitos de vida contribuem para acelerar e/ou diminuir os níveis de EO. Um dos alvos das espécies reativas de oxigênio (ERO) são os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), importantes constituintes da membrana celular. Assim o presente estudo tem como principal objetivo analisar o contributo relativo dos hábitos de vida nos níveis de peroxidação lipídica (PL) em mulheres com mais de 40 anos. Participaram do estudo 60 mulheres com mais de 40 anos (53,3 anos \pm 9,1 anos) com idade entre 41 e os 82 anos. Os hábitos de vida foram investigados através de questionários de Frequência Alimentar (para estimar a ingestão de frutas, vegetais, café/chá, vitamina E, álcool e ingestão calórica diária), Escala de Percepção de Estresse Diário (PSS) e Nível de Atividade Física (IPAQ). Para avaliar a capacidade funcional, as participantes realizaram o Teste de Caminhada de 6 minutos (capacidade cardiorespiratória) e o Squat-jump (força e potência dos membros inferiores). Os parâmetros bioquímicos de EO foram determinados no plasma, após coleta de sangue em jejum, tendo a PL sido avaliada através do teste de TBARs e a capacidade antioxidante através da atividade da catalase e do método ABTS. Após confirmar a distribuição normal dos dados, foi realizada a correlação de Spearman e o modelo Regressão Linear Múltipla, método Stepwise, tendo os TBARs como variável dependente e a idade, peso, índice de massa corporal, perímetro da cintura, percepção de estresse, nível de atividade física, capacidade antioxidante total, atividade da catalase, capacidade cardiorespiratória, força e potência dos membros inferiores, ingestão calórica diária, ingestão diária de frutas, vegetais, chá/café, vitamina E e álcool, como variáveis independentes. O nível de significância estabelecido foi 0,05. Foram obtidas correlações negativas significativas entre os TBARs e capacidade cardiorespiratória ($r = -0,35$; $p = 0,026$) e entre os TBARs e o ABTS ($r = -0,33$; $p = 0,038$). A capacidade antioxidante total foi a primeira variável a entrar no modelo, ($F = 5,50$; $p = 0,013$), explicando 15,3% dos TBARs, em seguida a capacidade cardiorespiratória ($F = 5,35$; $p = 0,047$), explicando 10,5% dos TBARs. Os resultados do presente estudo apresentam a

capacidade antioxidante total e capacidade cardiorespiratória como preditores dos danos causados por PL.

Palavras-chave: peroxidação lipídica, idade, capacidade antioxidante, aptidão funcional, dieta, hábitos de vida.

Abstract

Oxidative stress is involved in degenerative processes, such as aging, and several diseases. Lifestyle can be determinant to change oxidative stress levels. One of the main reactive oxygen species targets is polyunsaturated fatty acids, which are important cellular membrane components. Thus, the main aim of the present study is to analyse the relative contribute of lifestyle in lipid peroxidation in over forty years old women. The study included 60 women with more than 40 years (53.3 ± 9.1 years), age ranged between 41 and 82 years old. Lifestyle behaviours were explored doing a food frequency questionnaire (to estimate fruit, vegetables, coffee/tea, vitamin E, alcohol and daily caloric intake), Perceptive Stress Scale (PSS) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). To assess functional capacity, participants performed the 6-min walking test (cardiorespiratory capacity) and Squat-jump (leg strength and power). Biochemical parameters of oxidative stress were determinate from plasma of blood sample during fasting, lipid peroxidation was evaluated by TBARs method, and antioxidant capacity was evaluated by catalase activity and ABTS method. After confirm normal distribution of the results, a Spearman correlation and Multiple Linear Regression model, through Stepwise method, considering TBARs as dependent variable, and age, weight, body mass index, waist circumference, stress perception, physical activity level, total antioxidant capacity, catalase activity, cardiorespiratory capacity, leg strength and power, daily caloric intake, daily fruit, vegetables, coffee/tea, vitamin E and alcohol intake, as independent variable, was performed. The significance level was set at 0.05. Negative significant correlations were obtained between TBARs and cardiorespiratory capacity ($r = -0.35$; $p = 0.026$) and between TBARS and ABTS ($r = -0.33$; $p = 0.038$). Total antioxidant capacity was the model's first variable ($F = 5.50$; $p = 0.013$), explaining 15.3% of TBARS, then cardiorespiratory capacity ($F = 5.50$; $p = 0.047$), explaining 10.5% of TBARS. The present study results revealed total antioxidant capacity and cardiorespiratory capacity as predictors to lipid peroxidation damage.

Keywords: lipid peroxidation, age, antioxidante capacity, functional fit, diet, lifestyle.

3.1. Introdução

O EO é definido como uma situação de desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e produção de radicais livres (RL) (Salmon, Richardson, & Perez, 2010; Sims-Robinson et al., 2013), e tem sido sugerido como uma das possíveis causas no processo de envelhecimento ou como fator secundário de condições patológicas pré-existentes (Meydani, Das, Band, Epstein, & Roberts, 2011; Shukla, Mishra, & Pant, 2011). Portanto condições de produção acelerada e/ou crônica de ERO podem sobrecarregar a capacidade antioxidante, causar mudanças constantes no equilíbrio redox e favorecer danos oxidativos na membrana celular, ácidos nucleicos, proteínas e lipídios (Behr, Moreira, & Frey, 2012; Fisher-Wellman & Bloomer, 2009; Gambino et al., 2013; Stadtman, 2006; Valko et al., 2007).

Os ácidos graxos (AG) são constituintes estruturais das membranas celulares, desempenham funções energéticas e de reservas metabólicas, além de formarem hormonas e sais biliares (Valenzuela & Nieto, 2003). Dentro da diversidade dos AG, os essenciais são considerados precursores dos PUFAs e são componentes estruturais dos fosfolipídios das membranas celulares, particularmente da fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina conferindo à membrana uma grande fluidez, essencial para que as proteínas possam ter a mobilidade necessária para desempenhar suas funções na camada bilipídica. Vários estudos apontam para os seus benefícios na saúde, prevenindo enfermidades cardiovasculares, câncer de cólon, doenças imunológicas e favorecendo o desenvolvimento cerebral e da retina (Hornstra, 2002; Rose & Connolly, 1999; Valenzuela B. & Nieto K., 2003; Virtanen, Mozaffarian, Chiuve, & Rimm, 2008).

Contudo as várias ligações duplas de carbono presentes nos PUFAs, os tornam mais vulneráveis ao ataque das ERO (Bochkov et al., 2010; Reed, 2011). Como produto da PL (degradação oxidativa dos lípidos) surgem os aldeídos com alta capacidade reativa, dentre eles o malondialdeído (MDA) (Lee, Chung, Lee & Ahn, 2005; Sultana, Perluigi, & Allan Butterfield, 2013). O MDA apresenta vida mais longa que as ERO e tem sido utilizado como biomarcador dos danos de PL em estudos biológicos (Erejuwa, Sulaiman, & Ab

Wahab, 2013). Evidências sugerem que a tolerância ao EO diminui com o avançar da idade e que os níveis de PL aumentam, o que pode estar relacionado com o declínio funcional celular e conseqüentemente processos degenerativos e doenças associadas (Back, Braeckman, & Matthijssens, 2012; Kregel & Zhang, 2007; Massudi et al., 2012; Niki, 2009; Poljsak & Milisav, 2012).

Alguns estudos tem demonstrado a influência dos hábitos de vida e da idade sobre o EO (Byun et al., 2010; Fielding et al., 2011; Y. A. Lee et al., 2012; Tamakoshi et al., 2010). Identificar características dos hábitos de vida, que podem substancialmente influenciar no processo de envelhecimento é necessário em uma sociedade onde a expectativa de vida tem aumentado (Carlson et al., 2012; Everitt et al., 2006). A otimização de fatores como a nutrição, atividade física e saúde mental, parecem contribuir de maneira relevante na longevidade (Cui, Hofer, Rani, Leeuwenburgh & Foster, 2009; Vitetta & Anton, 2007) e apresentam uma correlação positiva com a capacidade antioxidante total (Lee et al., 2012).

Porém a maioria dos estudos analisam os parâmetros de EO e os hábitos de vida de forma isolada, ou ainda pouco combinadas. Assim o presente estudo tem como objetivo avaliar o contributo relativo dos hábitos de vida para os danos oxidativos causados por PL, o que é relevante para direcionar intervenções profiláticas no âmbito da promoção de saúde.

3.2. Métodos

Um total de 60 mulheres não fumadoras com idade entre 41-82 anos ($53,3 \pm 9,1$) fizeram parte da amostra deste estudo. Os critérios de inclusão foram mulheres com idade igual ou superior a 40 anos e que não apresentassem qualquer problema de saúde que as impedisse de realizar os testes funcionais. Após terem sido esclarecidas sobre os objetivos do estudo, as selecionadas realizaram uma entrevista individual para preenchimento dos questionários de anamnese, hábitos de vida e percepção subjetiva de estresse (PSS) e avaliação física (peso, altura, índice de massa corporal e perímetro da cintura). Posteriormente as participantes foram submetidas a avaliação funcional. Uma

semana após a realização dos testes funcionais foram realizadas as coletas de sangue para análises dos parâmetros de EO. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UTAD (Parecer 05-CIDESD-2012). Todas as participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e foram devidamente orientadas sobre os objetivos do estudo.

3.2.1. Avaliação dos Hábitos de Vida

As informações sobre os hábitos de vida foram obtidas por através dos seguintes questionários:

3.2.1.1. Escala Percepção de Estresse (PSS). Descrita por (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983) e validada para população portuguesa por (Trigo, Canudo, Branco, & Silva, 2010). A escala é constituída por 10 itens relativos a frequência com que os sujeitos sentiram ou pensaram de determinada maneira durante o último mês, podendo obter um escore máximo de 40 pontos. Foi considerada situação de estresse acima de 22 pontos para as mulheres.

3.2.1.2. Questionário de Frequência Alimentar (QFA). Descrito por (Willett, 1998) e validado para população portuguesa por (Lopes, Aro, Azevedo, Ramos, & Barros, 2007). Este questionário fornece informação sobre as calorias totais e quantidade diária de uma vasta lista nutrientes. Para efeitos deste estudo, foram considerados as calorias totais (kcal/dia), frutas (mg/dia), vegetais (mg/dia), café/chá (ml/dia), vitamina E (mg/dia) e ingestão de álcool (g/dia).

3.2.1.3. Questionário de Nível de Atividade Física (IPAQ). Foi utilizada a versão curta do IPAQ, descrito por (Craig et al., 2003), traduzido e validado para população portuguesa por (Campaniço, 2003). Aborda tipos de atividades específicas no âmbito do tempo da atividade física e lazer (exercício ou esporte), das atividades domésticas, atividades relacionadas com trabalho e atividades físicas relacionadas com transporte. As atividades específicas que são avaliadas são a marcha, atividades de intensidade moderada e atividades de intensidade vigorosa. Os resultados foram expressos em MET-min/semana em função do peso.

3.2.2. Avaliação Funcional

3.2.2.1. Teste Caminhada de 6 minutos. Descrito na bateria de testes (Rikli & Jones, 1999). Avalia a capacidade cardiorespiratória. Foi realizado na pista de atletismo, onde foi demarcado uma reta de 30 metros com marcação de 3 em 3 metros. As participantes foram instruídas a iniciar o percurso ao ouvirem “iniciar”, caminharem o mais rápido possível (sem correr) ao redor do percurso durante 6 minutos. Foi considerada a distância total em metros percorrida nos 6 minutos.

3.2.2.2. Squat-jump. Avalia a força e potência dos membros inferiores. O teste é iniciado com a participante com a planta dos pés em contato com a plataforma de força, mãos na cintura, pernas semiflexionadas, e depois salta procurando manter os joelhos a 180°. As participantes realizaram duas tentativas, sendo considerada a altura do salto de maior valor. Os testes foram realizados na plataforma de força Ergojump Globus Inc. (Italy).

3.2.3. Avaliação dos Parâmetros de Estresse Oxidativo

Para a análise dos parâmetros de EO, utilizou-se 10mL de plasma sanguíneo coletado por punção venosa em tubos de vácuo com ácido etilenodiamino tetra-acético tripotássico (K₃EDTA). As participantes foram orientadas a não praticar exercício físico no dia anterior à coleta e chegarem pela manhã em jejum.

3.2.3.1. Isolamento de linfócitos e separação de plasma. Todos os reagentes e materiais a serem utilizados foram mantidos a uma temperatura de 4°C. Cada amostra de sangue foi diluída em tampão fosfato-salino (L-PBS) na proporção 1/1 (v/v), e em seguida resvalou-se por cima de 20 mL de Histopaque. Foi utilizada a centrífuga “SIGMA 2 – 16K” para centrifugar a amostra a 2000 rpm, durante 20 minutos à temperatura ambiente. O anel de linfócitos formado entre o plasma e o histopaque, foi transferido para outro tubo no qual foram adicionados 10 mL de L-PBS para lavagem e centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos. Em seguida foi removido o sobrenadante e

ressuspendido o *pellet* com 10 mL de PBS. O *pellet* de linfócitos obtido foi diluído em 700 µL de PBS e resfriado a -80°C para futuras análises. O plasma foi separado e armazenado em tubos *ependorf* a -80°C para futuras análises.

3.2.3.2. Produtos de Reação ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARs). A determinação dos TBARs foi efetuada de acordo Wills, (1987), adaptado para Leitor de Microplacas. Foram utilizados 100 µL de plasma, posteriormente diluídos em 200 µL de ácido tricloroacético a 10% e agitados no vórtex. Após a centrifugação a 15000 rpm durante 20 segundos, foram retirados 200 µL de sobrenadante, diluídos em 200 µL de ácido tiobarbitúrico a 1% e incubados em banho fervente durante 10 minutos, numa placa de aquecimento SELECTA-AGIMATIC-E. Seguiu-se um período de esfriamento antes de ser colocado na microplaca, para análise no leitor de microplacas (THERMO ELETRON CORPORATION – MULTISKAN ASCENT) e lida a uma absorvância de 540 nm. A quantidade TBARs formada, após terem sido subtraídos os valores do branco foi calculada com base no coeficiente de extinção molar (ϵ) de $1,55 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$: $C=(A)/(1,56 \times 10^5) \cdot d$,

onde C=concentração; A=absorvância; d=diâmetro do poço da placa utilizada no Leitor de Placas (d = 0,8 cm). Os resultados foram expressos em nmol de TBARs por mg de proteína.

3.2.3.3. Capacidade Antioxidante Total (método ABTS). Foi preparada, seguindo o método de Ozgen et al. (2006), uma solução aquosa de ABTS (7mM) e uma solução aquosa de persulfato de potássio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) (140 mM) para medir a capacidade antioxidante total no plasma no equipamento de espectrofotometro. O ensaio baseou-se na capacidade dos antioxidantes da amostra inibirem a oxidação do ABTS (2,2'-azino-di-[sulfonato de 3-etilbenzotiazolina]) para ABTS por metamioglobina. O valor de ABTS produzido foi monitorizado através da leitura da absorvância a 734 nm. Os reagentes utilizados foram: tampão de acetato a 0,1M, solução de ABTS (solução1+solução2) preparada com 16h de antecedência e solução Trolox. A solução de trabalho foi preparada no dia do ensaio: 1 mL de solução ABTS (solução 1+ solução 2) + 88mL de tampão acetato.

Solução 1: (0,0378g de $K_2S_2O_8$ + 1mL H_2O)

Solução 2: (0,0192 ABTS + 5 mL H_2O).

Em seguida foram preparadas soluções trolox nas concentrações de 0, 5, 10, 15, 20 e 25 μM para a reta de calibração. A solução do catião radical foi diluída em tampão acetato de potássio 100 mM (pH=4,5) de forma a se obter uma absorvância entre 0,7 e 734 nm. Para cada sujeito foram efetuadas leituras em duplicado de três volumes diferentes de amostra, para posterior cálculo da reta de regressão e equivalência em trolox. Em cada tubo foram adicionados amostra de plasma, água e por último, a solução ABTS. A leitura da absorvância foi realizada a 734 nm, exatamente após 20 minutos da adição da solução de ABTS em cada tubo. A percentagem de inibição do catião radical $ABTS^+$ foi determinada em função da concentração de antioxidantes e calculada relativamente a reatividade do trolox nas mesmas condições.

3.2.3.4. Atividade da Catalase. Foi medida num eletrodo de oxigênio (Hansatech do tipo Clark). O meio de reação é constituído por tampão fosfato (KH_2PO_4 100 mM a pH 7,4) e por peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a 3%. Na câmara foram colocados 950 μL da solução tampão e deixou-se incubar durante 2 minutos. Em seguida foram adicionados 10 μL de H_2O_2 e deixou-se incubar por aproximadamente 30 segundos, após os quais foram adicionados 40 μL de plasma da amostra. Ficou registrando por um tempo superior a 3 minutos, até estabilizar. Verificou-se o declive mínimo da reta após a adição do H_2O_2 e subtraiu-se o declive máximo da reta após a adição da amostra. A atividade da catalase foi expressa em $nmol$ de $O_2 \cdot min^{-1} \cdot mg$ proteína⁻¹.

3.2.3.5. Quantificação da Proteína. Para quantificar a proteína seguiu-se o método colorimétrico do Biureto (Gornall et al. 1949). Este método baseia-se na reação de $CuSO_4$ em solução alcalina (reagente de Biureto) com as ligações amida das proteínas, originando um complexo de cor violeta. A sua absorvância foi determinada com um comprimento de onda de 540 nm. Foi preparada uma série de padrões de BSA 0,4% (p/v) com as concentrações de 0, 0,4, 0,8, 1,6 e 2,4 mg de proteína, a que corresponderam os volumes 0, 100, 200, 400 e 600 μL ao qual se adicionou 100 μL de dodecilsulfato de sódio

(SDS) a 10% (p/v). O volume foi ajustado a 2000 μL com água desmineralizada e procedeu-se a adição de 2000 μL de reagente de biureto [($\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) a 0,15% (p/v), tartarato de sódio e potássio ($\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) a 0,6% (p/v), hidróxido de sódio (NaOH) a 3% (p/v) e iodeto de potássio (KI) a 0,1% (p/v)] perfazendo um volume final de 4 mL. Para as amostras o procedimento foi semelhante, mas com a adição de 100 μL do homogeneizado a quantificar. As absorvâncias dos padrões e das amostras foram lidas após 15 minutos de reação à temperatura ambiente, a 540 nm, contra um branco que continha todos os reagentes exceto a proteína. As leituras realizaram-se num espectrofotômetro UV-VIS Spectronic® Genesys™ 2PC.

3.2.4. Procedimentos Estatísticos

Os dados obtidos foram sujeitos a uma análise exploratória, recorrendo ao método gráfico da caixa de bigodes (Box-and-Whiskers) para identificação e expurgo dos outliers que alteravam significativamente a tendência central. A apreciação da simetria e achatamento das curvas de distribuição foi efetuada através dos valores de Skewness e Kurtosis, respectivamente. A normalidade das distribuições foi confirmada através do teste não paramétrico Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, a estatística descritiva foi calculada a média e o desvio padrão das variáveis do estudo. Para avaliar a correlação entre os TBARs e as restantes variáveis, foram efetuadas correlações de Spearman. Para estimar o contributo relativo das variáveis estudadas na acumulação de TBARs foi utilizado o modelo Regressão Linear Múltipla, método Stepwise. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

3.3. Resultados

Os valores médios e respectivos desvios padrão (\pm DP) que caracterizam a amostra estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da Amostra

Variável	Média \pm DP
Idade (anos)	53,3 \pm 9,1
Peso (Kg)	68,5 \pm 12,4
Altura (cm)	156,3 \pm 6,1
IMC (kg/m ²)	27,9 \pm 4,6
PC (cm)	91,4 \pm 10,6

IMC – Índice de Massa Corporal; PC- Perímetro da Cintura

Na Tabela 2 podem ser observados os valores médios (\pm DP) das variáveis relativas aos hábitos de vida (atividade física diária, dieta e ingestão de álcool), percepção de estresse e capacidade funcional (teste dos 6 minutos e altura do salto).

Tabela 2. Hábitos de Vida e Testes Funcionais

Variável	Média \pm DP
PSS (pontuação)	17,4 \pm 6,2
IPAQ (MET-min/sem)	698,7 \pm 497,0
Álcool (g/dia)	3,09 \pm 5,2
Dieta	
Vegetais (mg/dia)	246,9 \pm 153,3
Frutas (mg/dia)	409,8 \pm 231,4
Café/Chá (ml/dia)	228,8 \pm 323,3
Vitamina E (mg/dia)	10,2 \pm 3,3
Ingestão Calórica (kcal/dia)	2111,9 \pm 519,3
Aptidão CR 6 minutos (m)	591,1 \pm 62,9
Altura do Salto (m)	0,14 \pm 0,04

PSS- Escala de Percepção de Estresse, IPAQ- Questionário de Nível de Atividade Física, MET- Equivalente Metabólico da Tarefa (minutos/semana), CR- Cardiorespiratória

Na Tabela 3 podem ser observados os valores médios (\pm DP) dos parâmetros de EO.

Tabela 3. Parâmetros de Estresse Oxidativo

Variável	Média \pm DP
TBARs (nmol/mg proteína)	0,03 \pm 0,02
Método ABTS (mmol/L)	5,50 \pm 1,64
Atividade da CAT (U/mg proteína)	169,24 \pm 118,38

TBARs- Produtos de Reação ao Ácido Tiobarbitúrico, ABTS- Capacidade Antioxidante Total, CAT- Catalase.

De acordo com a correlação de Spearman, a concentração plasmática deTBARs apresentou uma correlação negativa significativa com a capacidade cardiorespiratória ($r=-0,35$; $p=0,026$) e com a capacidade antioxidante total ($r=-0,33$; $p=0,038$). Não foram observadas correlações significativas entre os TBARs e as restantes variáveis.

O resultado da regressão linear múltipla para os TBARs, está descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Regressão Linear Múltipla

Variável	β	p	R ²
ABTS	-0,432	0,013	0,153
TC 6 min	-0,377	0,047	0,258
Ingestão Calórica	-0,360	0,050	0,255

β - Coeficiente padronizado, TC 6min- Teste Caminhada 6 min; Variáveis incluídas no modelo: idade, peso, IMC, PC, PSS, TC 6min, altura do salto, atividade física (IPAQ), capacidade antioxidante total (ABTS), atividade da catalase, ingestão calórica diária, ingestão diária de álcool, vegetais, frutas, café/chá e vitamina E.

O modelo demonstrou que a capacidade antioxidante total (ABTS) foi a primeira variável a entrar no modelo ($F=5,50$; $p=0,01$), explicando 15,3% da

variação da concentração de TBARs. A aptidão cardiorespiratória (TC 6min) foi a segunda variável a entrar no modelo ($F=5,35$; $p=0,04$), explicando 10,5% da variação da concentração de TBARs. Embora a ingestão calórica fosse a próxima variável a entrar no modelo ($F=5,28$; $p=0,05$), como o poder preditivo do modelo diminuiria, não foi considerada.

O modelo final estimado é dado por:

$$\text{TBARs} = 0,171261 - 0,010128 \times \text{ABTS} - 0,0001415 \times \text{TC 6min}$$

3.4.Discussão

Este estudo teve como principal objetivo investigar o contributo relativo dos hábitos de vida na PL, em mulheres não fumadoras com idade superior a 40 anos. Os PUFAs são constituintes essenciais da bicamada lipídica das membranas celulares, porém torna as membranas vulneráveis aos danos oxidativos devido à sua susceptibilidade a PL (Bochkov et al., 2010; Catala, 2009, 2012). Os RL produzidos durante a PL proporcionam apenas efeitos locais, devido sua vida curta, porém os produtos da degradação dos peróxidos lipídicos, dentre eles o MDA, são bastante reativos e capazes de alterar a integridade celular (Barrera, 2012; Sultana et al., 2013). Danos moleculares oriundos da PL, incluindo alterações de permeabilidade, microviscosidade, e diminuição da fluidez da membrana podem ocasionar graves danos celulares que possivelmente estão relacionados com diversas doenças e com o processo de envelhecimento (Anderson, Katunga, & Willis, 2012; Samhan-Arias, Tyurina, & Kagan, 2011).

O método TBARs tem sido utilizado como biomarcador de PL e consequentemente de EO (Haggag, Elsanhoty, & Ramadan, 2014; Honma et al., 2013; Ma et al., 2013; Mohamed Amine, Omar, Regis, Sophie, & Claudine, 2014). Contudo, existem poucos estudos que avaliaram o contributo relativo de diferentes hábitos de vida na PL, ou que ainda consideram diferentes parâmetros bioquímicos de EO juntamente aos hábitos de vida.

Este estudo apresentou uma correlação negativa entre a concentração plasmática de TBARs e a capacidade antioxidante total (ABTS). O modelo de regressão obtido aponta o ABTS como a primeira variável a entrar no modelo, explicando 15,3% da variação dos TBARs. Considerando que o sistema de defesa antioxidante (enzimático e não-enzimático) trabalham de forma sinérgica e combinada uns com os outros para defender as células contra os danos causados pelos RL (Rahman, 2007) e que uma das possíveis causas do EO é fundamentada pelo desequilíbrio entre os componentes antioxidantes e oxidantes (Halliwell, 1999; Milaneschi et al., 2013; Poljsak, 2011; Venkataraman, Khurana, & Tai, 2013), é expectável que a diminuição da capacidade antioxidante total acarrete o aumento dos níveis de EO (Pandey & Rizvi, 2010) e consequentemente da PL. Os nossos resultados estão de acordo com os pressupostos adiantados pela teoria do estresse oxidativo (Cui, Kong, & Zhang, 2012; Harman, 1956), uma vez que a capacidade antioxidante total no plasma está inversamente relacionada com a concentração de TBARs no plasma.

A capacidade cardiorespiratória também apresentou correlação negativa com os TBARs e foi a segunda variável a entrar no modelo, explicando mais 10,5% da variação da concentração de TBARs. Esta correlação pode ser explicada pelos benefícios oferecidos pela prática regular de exercício físico na redução dos danos por EO, quer seja pelo aumento da resistência ao EO induzida por adaptações fisiológicas ao exercício (Radak, Chung, & Goto, 2008) quer seja pelo aumento capacidade antioxidante ou ainda pela melhoria da funcionalidade mitocondrial (Golbidi, Badran, & Laher, 2012; Mota et al., 2010). Um estudo realizado por Traustadottir et al. (2012) com homens e mulheres entre 60-80 anos, apresentou níveis basais de biomarcadores de EO significativamente menores no grupo praticante de exercício físico (18 homens e 19 mulheres) em relação ao grupo não praticante (18 homens e 19 mulheres). Porém não encontrou diferença significativa ao analisar a capacidade antioxidante total entre os dois grupos, ou seja a diferença entre os níveis de biomarcadores de EO não pode ser atribuída a circulação de antioxidantes. Uma possível explicação para justificar menores quantidades dos níveis basais de EO no grupo praticante de exercício físico em relação ao

não praticante, sem associação com a capacidade antioxidante total, está na exposição regular a aumentos transitórios de ERO induzidas pelo exercício físico, o que pode aumentar a resistência do organismo aos níveis de EO e consequentemente limitar os danos oxidativos. Já Rosado-Perez, Ortiz, Santiago-Osorio, & Mendoza-Nunez (2013), ao comparar os efeitos do Tai Chi e da caminhada nos biomarcadores de EO, em 106 idosos com idade entre 60-74 anos divididos em 3 grupos (grupo controle, grupo Tai Chi e grupo caminhada), com intervenção durante seis meses, com sessões diárias de uma hora, encontrou um aumento significativo da capacidade antioxidante nos grupos Tai Chi e caminhada em relação ao controle, e diminuição significativa de TBARs dos respectivos grupos em relação ao controle. Também Takahashi et al. (2013), verificaram que a prática regular de atividade física pode proteger contra os efeitos do EO pelo aumento da capacidade antioxidante, especialmente em mulheres pós-menopausa, ao encontrar uma correlação positiva entre a capacidade antioxidante e atividade física e uma correlação negativa entre atividade física e o MDA. Os resultados destes estudos são consistentes com os obtidos na presente pesquisa e, em conjunto, sugerem que prática de exercício físico moderado pode ativar uma resposta controlada e benéfica diante a exposição a pequenas quantidades de estressores e exercer impacto sobre aspectos relacionados como o envelhecimento, incluindo as respostas antioxidantes.

O poder preditivo das restantes variáveis não foi significativo pelo que as mesmas foram excluídas do modelo. São de realçar, no entanto, duas situações: a próxima variável a entrar no modelo seria a ingestão calórica diária e o fato da idade não ter sido selecionada pelo modelo.

De fato, a ingestão calórica seria a terceira variável a entrar no modelo, mas uma vez que o poder preditivo do modelo com as três variáveis (ABTS, TC 6min e ingestão calórica) diminuía comparativamente à inserção de apenas duas variáveis, e tendo o nível de significância da ingestão calórica sido igual a 0,05, optou-se por excluir esta variável do modelo. É importante referir, que esta variável apresenta uma variação inversa com os TBARs o que está, em parte, de acordo com tendo os estudos sobre os efeitos da restrição calórica

alimentar no EO (Heilbronn et al., 2006; Meydani et al., 2011; Vitetta & Anton, 2007). A ingestão calórica parece exercer influência sobre os parâmetros de EO, porém o equilíbrio entre ingestão calórica e qualidade dos alimentos ingeridos deve ser considerada. De fato, sabe-se que uma dieta equilibrada, sem restrição de nutrientes, rica em alimentos como frutas e verduras, pode proporcionar benefícios adicionais a saúde propiciado pelo teor antioxidante dos alimentos, na prevenção de diversas doenças, e como modulador do processo de envelhecimento (Fontana, 2009; Liu, 2003). Os AG essenciais também desempenham importantes funções fisiológicas incluindo, a constituição e fluidez da membrana celular, fornecimento energético e ação anti-inflamatória, porém não são sintetizados pelo organismo (Catala, 2009; Dessi et al., 2013; Haggag et al., 2014). A ingestão das PUFAs na dieta deve ser equilibrada tendo em conta que podem regular a inflamação através da biossíntese de potentes mediadores lipídicos, mas também a inflamação pode ser agravada com a ingestão de alguns AG por aumentarem a susceptibilidade ao ataque das ERO (Raphael & Sordillo, 2013).

Apesar das variáveis estudadas serem todas susceptíveis de estar direta ou indiretamente relacionadas com a variação da concentração de TBARs, seria de esperar que idade contribuísse significativamente para o modelo. De fato, diversos estudos constataram um aumento de indicadores de PL com a idade (Balkan et al., 2002; Inal, Kanbak, & Sunal, 2001; Kumar, 2011; Radak, Zhao, Goto, & Koltai, 2011). A teoria do estresse oxidativo explica o processo de envelhecimento devido à acumulação de danos, diminuição da eficácia antioxidante e/ou diminuição da capacidade de reparação, associada à idade (Burton & Jauniaux, 2011; Gil del Valle, 2011; Humphreys et al., 2007). São já inumeráveis os estudos centrados nesta relação entre idade e EO, porém os nossos resultados não reforçam essa posição. Apesar da grande amplitude da amostra deste estudo, a maioria dos sujeitos apresenta uma idade inferior a 65 anos, o que poderá não evidenciar os efeitos tão marcados do processo de envelhecimento. Porém, apesar desta poder ser uma limitação do nosso estudo, há que considerar outras análises sobre os marcadores de danos e o envelhecimento. Com efeito, não é possível deixar de considerar os apontamentos tecidos por Blagosklonny (2012, 2013) a este respeito, que

apresenta uma outra perspectiva sobre a possível causa do envelhecimento estar associada a uma manutenção da atividade celular acima do necessário, após o processo de maturação do organismo. Como consequência desta “hiperfunção celular”, acontecem alterações na homeostase, danos moleculares e doenças relacionadas com a idade, independentes do EO.

De uma maneira geral, os resultados obtidos permitem-nos sugerir que o aumento da capacidade antioxidante endógena é relevante para a prevenção de reações de PL e consequente perda de funcionalidade de diversas estruturas celulares que favorecem o desenvolvimento de diversas doenças degenerativas. Este aumento da capacidade antioxidante pode ocorrer por meio de uma alimentação equilibrada, rica em nutrientes essenciais, e também através da realização de exercício físico com vista à estimulação de vias de sinalização celular envolvidas no aumento de antioxidantes. A análise de outros indicadores relacionados com a redução na produção de ERO e aumento da função mitocondrial, e seu contributo para a variação dos níveis de PL poderá constituir uma análise relevante em estudos futuros.

3.5. Conclusão

Os resultados do presente estudo sugerem que uma boa capacidade antioxidante total e cardiorespiratória reduzem os danos causados por PL. Achados esses relevantes no direcionamento de medidas profiláticas no âmbito de promoção de saúde.

Referências

- Anderson, E. J., Katunga, L. A., & Willis, M. S. (2012). Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39(2), 179-193. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05641.x.
- Back, P., Braeckman, B. P., & Matthijssens, F. (2012). ROS in aging *Caenorhabditis elegans*: damage or signaling? [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 608478. doi 10.1155/2012/608478.
- Balkan, J., Kanbagli, O., Mehmetcik, G., Mutlu-Turkoglu, U., Aykac-Toker, G., & Uysal, W. (2002). Increased lipid peroxidation in serum and low-density lipoproteins associated with aging in humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 72(5), 315-320. doi: Doi 10.1024/0300-9831.72.5.315.
- Barrera, G. (2012). Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol*, 2012, 137289. doi: 10.5402/2012/137289.
- Behr, G. A., Moreira, J. C. F., & Frey, B. N. (2012). Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: Artn 609421 Doi 10.1155/2012/609421.
- Blagosklonny, M. V. (2012). Answering the ultimate question "What is the Proximal Cause of Aging?". *Aging-Us*, 4(12), 861-877.
- Blagosklonny, M. V. (2013). Damage-induced aging and perpetual motion. *Cell Cycle*, 12(17), 2709-2710.
- Bochkov, V. N., Oskolkova, O. V., Birukov, K. G., Levonen, A. L., Binder, C. J., & Stockl, J. (2010). Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(8), 1009-1059. doi: DOI 10.1089/ars.2009.2597.
- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(3), 287-299. doi 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
- Byun, W., Sieverdes, J. C., Sui, X. M., Hooker, S. P., Lee, C. D., Church, T. S., & Blair, S. N. (2010). Effect of Positive Health Factors and All-Cause Mortality in Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(9), 1632-1638. doi: Doi 10.1249/Mss.0b013e3181d43f29.

Campaniço, H. (2003). Validation of actigraphy proportional IPAQ to assess habitual physical activity in adults. *Ciências da Saúde*.

Carlson, M. C., Parisi, J. M., Xia, J., Xue, Q. L., Rebok, G. W., Bandeen-Roche, K., & Fried, L. P. (2012). Lifestyle activities and memory: variety may be the spice of life. The women's health and aging study II. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(2), 286-294. doi: 10.1017/S135561771100169X.

Catala, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Chem Phys Lipids*, *157*(1), 1-11. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004.

Catala, A. (2012). Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "Fluid Mosaic Model" to the "Lipid Whisker Model". [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochimie*, *94*(1), 101-109. doi: 10.1016/j.biochi.2011.09.025.

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, *24*(4), 385-396. doi: Doi 10.2307/2136404.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjoström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., . . . Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *35*(8), 1381-1395. doi: Doi 10.1249/01.Mss.0000078924.61453.Fb.

Cui, H., Kong, Y., & Zhang, H. (2012). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*, *2012*, 646354. doi: 10.1155/2012/646354.

Cui, L., Hofer, T., Rani, A., Leeuwenburgh, C., & Foster, T. C. (2009). Comparison of lifelong and late life exercise on oxidative stress in the cerebellum. *Neurobiology of Aging*, *30*(6), 903-909. doi: DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.09.005.

Dessi, M., Noce, A., Bertucci, P., Manca di Villahermosa, S., Zenobi, R., Castagnola, V., . . . Di Daniele, N. (2013). Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. [Review]. *ISRN Inflamm*, *2013*, 191823. doi: 10.1155/2013/191823.

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2013). Evidence in support of potential applications of lipid peroxidation products in cancer treatment. *Oxid Med Cell Longev*, *2013*, 931251. doi: 10.1155/2013/931251.

Everitt, A. V., Hilmer, S. N., Brand-Miller, J. C., Jamieson, H. A., Truswell, A. S., Sharma, A. P., . . . Le Couteur, D. G. (2006). Dietary approaches that delay age-related diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 1(1), 11-31. doi: DOI 10.2147/cia.2006.1.1.11.

Fielding, R. A., Rejeski, W. J., Blair, S., Church, T., Espeland, M. A., Gill, T. M., . . . Pahor, M. (2011). The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study: design and methods. [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 66(11), 1226-1237. doi: 10.1093/gerona/qlr123.

Fisher-Wellman, K., & Bloomer, R. J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med*, 8, 1. doi: 10.1186/1476-5918-8-1.

Fontana, L. (2009). Modulating human aging and age-associated diseases. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), 1133-1138. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.002.

Gambino, V., De Michele, G., Venezia, O., Migliaccio, P., Dall'Olio, V., Bernard, L., . . . Migliaccio, E. (2013). Oxidative stress activates a specific p53 transcriptional response that regulates cellular senescence and aging. *Aging Cell*, 12(3), 435-445. doi: Doi 10.1111/Acel.12060.

Gil del Valle, L. (2011). Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomedicine & Aging Pathology*, 1(1), 1-7. doi: 10.1016/j.biomag.2011.03.001

Golbidi, S., Badran, M., & Laher, I. (2012). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Diabetic Patients. *Experimental Diabetes Research*. doi: Artn 941868 Doi 10.1155/2012/941868.

Haggag, M. E.-S. Y. E.-S., Elsanhoty, R. M., & Ramadan, M. F. (2014). Impact of dietary oils and fats on lipid peroxidation in liver and blood of albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(1), 52-58. doi: 10.1016/s2221-1691(14)60208-2.

Halliwell, B. G., J. M. C. (1999). *Oxidative Stress, in Free Radicals in Biology and Medicine* (3rd, eds ed.). New York .

Harman, D. (1956). Aging - a Theory Based on Free-Radical and Radiation-Chemistry. *Journals of Gerontology*, 11(3), 298-300.

Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., . . . Ravussin, E. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic

adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial (vol 295, pg 1539, 2006). *Jama-Journal of the American Medical Association*, 295(21), 2482-2482.

Honma, T., Tsuduki, T., Sugawara, S., Kitano, Y., Ito, J., Kijima, R., . . . Miyazawa, T. (2013). Aging decreases antioxidant effects and increases lipid peroxidation in the Apolipoprotein E deficient mouse. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 52(3), 234-240. doi: Doi 10.3164/Jcbn.12-85.

Hornstra, G. (2002). *Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and health*.

Humphreys, V., Martin, R. M., Ratcliffe, B., Duthie, S., Wood, S., Gunnell, D., & Collins, A. R. (2007). Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: A comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age and Ageing*, 36(5), 521-526. doi: DOI 10.1093/ageing/afm107.

Inal, M. E., Kanbak, G., & Sunal, E. (2001). Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clinica Chimica Acta*, 305(1-2), 75-80. doi: Doi 10.1016/S0009-8981(00)00422-8.

Kregel, K. C., & Zhang, H. J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R18-R36. doi: DOI 10.1152/ajpregu.00327.2006.

Kumar, A. (2011). Biomedical studies on lipid peroxidation and erythrocyte fragility during the process of aging. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(1), 6-7. doi: 10.1016/s2221-1691(11)60058-0.

Lee, G. J., Chung, H. W., Lee, K. H., & Ahn, H. S. (2005). Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Korean Medical Science*, 20(2), 267-272.

Lee, Y. A., Kang, S. G., Kim, S. H., Park, S. J., Kim, H. N., Song, I. S., & Song, S. W. (2012). Assessment of lifestyle effects on the levels of free oxygen radicals in the Korean population. *Korean J Fam Med*, 33(5), 296-304. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.5.296.

Liu, R. H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 517s-520s.

Lopes, C., Aro, A., Azevedo, A., Ramos, E., & Barros, H. (2007). Intake and adipose tissue composition of fatty acids and risk of myocardial infarction in a male Portuguese community

sample. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(2), 276-286. doi: DOI 10.1016/j.jada.2006.11.008.

Ma, Y., Zhang, L., Rong, S., Qu, H., Zhang, Y., Chang, D., . . . Wang, W. (2013). Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 543760. doi: 10.1155/2013/543760.

Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., & Guillemin, G. J. (2012). Age-Associated Changes In Oxidative Stress and NAD(+) Metabolism In Human Tissue. *Plos One*, 7(7). doi: ARTN e42357 DOI 10.1371/journal.pone.0042357.

Meydani, M., Das, S., Band, M., Epstein, S., & Roberts, S. (2011). The effect of caloric restriction and glycemic load on measures of oxidative stress and antioxidants in humans: Results from the calerie trial of human caloric restriction. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 15(6), 456-460. doi: DOI 10.1007/s12603-011-0002-z.

Milaneschi, Y., Cesari, M., Simonsick, E. M., Vogelzangs, N., Kanaya, A. M., Yaffe, K., . . . Penninx, B. W. (2013). Lipid peroxidation and depressed mood in community-dwelling older men and women. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Plos One*, 8(6), e65406. doi: 10.1371/journal.pone.0065406.

Mohamed Amine, B., Omar, H., Regis, M., Sophie, R., & Claudine, F. (2014). Changes in Oxidative Stress Markers and Biological Markers of Muscle Injury with Aging at Rest and in Response to an Exhaustive Exercise. *Plos One*, 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0090420.

Mota, M. P., Peixoto, F. M., Soares, J. F., Figueiredo, P. A., Leitao, J. C., Gaivao, I., & Duarte, J. A. (2010). Influence of aerobic fitness on age-related lymphocyte DNA damage in humans: relationship with mitochondria respiratory chain and hydrogen peroxide production. *Age*, 32(3), 337-346. doi: DOI 10.1007/s11357-010-9138-8.

Niki, E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. [Review]. *Free Radic Biol Med*, 47(5), 469-484. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032.

Ozgen, M., Reese, N.R., Tulio JR.,A.Z, Scheerens, J.C. & Raymond Miller, A. (2006). "Modified 2,2- azino-bis-3- ethylbenzothiazoline-6- sulfonic Acid(ABTS). Method to measure antioxidant capacity of selected small fruits and comparison to ferricreducing antioxidant power (FRAP) and 2,2- diphenyl-1- picrylhydrazyl (DPPH) methods", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 1151-1157p.9-16.

- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010). Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(1), 2-12.
- Poljsak, B. (2011). Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 194586. doi: 10.1155/2011/194586.
- Poljsak, B., & Milisav, I. (2012). The neglected significance of "antioxidative stress". [Review]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 480895. doi: 10.1155/2012/480895.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Free Radic Biol Med*, 44(2), 153-159. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.
- Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., & Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Mol Aspects Med*, 32(4-6), 305-315. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.010.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 219-236.
- Raphael, W., & Sordillo, L. M. (2013). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: the role of phospholipid biosynthesis. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21167-21188. doi: 10.3390/ijms141021167.
- Reed, T. T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. [Review]. *Free Radic Biol Med*, 51(7), 1302-1319. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.027.
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (1999). Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 7(2), 129-161.
- Rosado-Perez, J., Ortiz, R., Santiago-Osorio, E., & Mendoza-Nunez, V. M. (2013). Effect of Tai Chi versus walking on oxidative stress in Mexican older adults. [Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 298590. doi: 10.1155/2013/298590.
- Rose, D. P., & Connolly, J. M. (1999). Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventiw agents. *Pharmacology Therapeutics*, 83, 217-244.
- Salmon, A. B., Richardson, A., & Perez, V. I. (2010). Update on the oxidative stress theory of aging: does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? [Research Support, N.I.H.,

Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Free Radic Biol Med*, 48(5), 642-655. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.015.

Samhan-Arias, A. K., Tyurina, Y. Y., & Kagan, V. E. (2011). Lipid Antioxidantes: Free radical Scavenging Versus Regulation of Enzymatic Lipid Peroxidation. *Journal Clinical Biochemistry Nutrition*, 48(1), 91-95.

Shukla, V., Mishra, S. K., & Pant, H. C. (2011). Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv Pharmacol Sci*, 2011, 572634. doi: 10.1155/2011/572634.

Sims-Robinson, C., Hur, J., Hayes, J. M., Dauch, J. R., Keller, P. J., Brooks, S. V., & Feldman, E. L. (2013). The Role of Oxidative Stress in Nervous System Aging. *Plos One*, 8(7). doi: ARTN e68011 DOI 10.1371/journal.pone.0068011.

Stadtman, E. R. (2006). Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*, 40(12), 1250-1258. doi: Doi 10.1080/10715760600918142.

Sultana, R., Perluigi, M., & Allan Butterfield, D. (2013). Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Free Radic Biol Med*, 62, 157-169. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.027.

Takahashi, M., Miyashita, M., Park, J. H., Kim, H. S., Nakamura, Y., Sakamoto, S., & Suzuki, K. (2013). The Association between Physical Activity and Sex-Specific Oxidative Stress in Older Adults. *Journal of Sports Science and Medicine*, 12(3), 571-578.

Tamakoshi, A., Kawado, M., Ozasa, K., Tamakoshi, K., Lin, Y., Yagyu, K., . . . Hashimoto, S. (2010). Impact of Smoking and Other Lifestyle Factors on Life Expectancy among Japanese: Findings from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Journal of Epidemiology*, 20(5), 370-376. doi: 10.2188/jea.JE20100017.

Traustadottir, T., Davies, S. S., Su, Y., Choi, L., Brown-Borg, H. M., Roberts, L. J., 2nd, & Harman, S. M. (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. [Comparative Study]. *Age (Dordr)*, 34(4), 969-982. doi: 10.1007/s11357-011-9277-6.

Trigo, M., Canudo, N., Branco, F., & Silva, D. (2010). Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa. *Revista Psychologica*, 53, 353-378.

Valenzuela B., A., & Nieto K., S. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista chilena de pediatría*, 74, 149-157.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. doi: DOI 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

Venkataraman, K., Khurana, S., & Tai, T. C. (2013). Oxidative Stress in Aging-Matters of the Heart and Mind. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 17897-17925. doi: DOI 10.3390/ijms140917897.

Virtanen, J. K., Mozaffarian, D., Chiuve, S. E., & Rimm, E. B. (2008). Fish consumption and risk of major chronic disease in men. *American Journal Clinical Nutrition*, 88, 1618-1625.

Vitetta, L., & Anton, B. (2007). Lifestyle and nutrition, caloric restriction, mitochondrial health and hormones: Scientific interventions for anti-aging. *Clinical Interventions in Aging*, 2(4), 537-543.

Willett, W. C. (1998). Invited commentary: Comparison of food frequency questionnaires. *American Journal of Epidemiology*, 148(12), 1157-1159.

Wills, E. D. (1987). Evaluation of lipid peroxidation in lipids and biological membranes. In K. Snell & B. Mullock (EDs), *Biochemical Toxicology a Pratical Approach* (pp.127-152). Oxford : IRL Press.

Capítulo 4

Conclusão Geral

4. Conclusão Geral

Os ácidos graxos poliinsaturados são componentes essenciais da membrana celular e desempenham funções fisiológicas importantes para manutenção da homeostase celular. Contudo tornam a membrana mais susceptível ao ataque das ERO. A PL quando não limitada ou reparada, origina produtos altamente citotóxicos que tem sido sugeridos como possíveis preditores de diversas enfermidades e do processo de envelhecimento.

Os hábitos de vida saudáveis podem influenciar a capacidade do organismo em lidar com o danos induzidos pela PL e conseqüentemente contribuir para manutenção da saúde. De maneira geral os resultados obtidos sugerem que a capacidade antioxidante total e a capacidade cardiorespiratória são importantes para prevenção de reações de PL. Estes dados que são relevantes quando se pensa em medidas profiláticas para promoção de saúde. Tendo em vista que o aumento da capacidade antioxidante, via sinalização celular, está relacionada com uma dieta balanceada e rica em nutrientes essenciais e com a prática regular de exercício físico; a educação dos hábitos alimentares e a promoção da prática regular de exercício físico pode ser um possível caminho para prevenir os danos moleculares associados à PL e ao processo de envelhecimento.