

TEORIAS DO ENVELHECIMENTO HUMANO¹

Aline Tais Fries²
Daniela Cristina Pereira³

RESUMO

A elevação na expectativa de vida reflete num envelhecimento da população, e por consequência em um incremento nas doenças associadas a ela. Nos últimos anos houve um aumento nos estudos vinculados ao tema o que ocasionou a elaboração de teorias destinadas a explicar este processo como: Teoria Genética, Teoria Imunológica, Teoria do Acúmulo de Danos, Teoria das Mutações, Teoria do Uso e Desgaste e a Teoria dos Radicais Livres, atualmente a mais aceita. Esta última defende a hipótese de que durante o metabolismo aeróbico normal, o oxigênio sofre redução formando espécies reativas do oxigênio, os quais se somariam aos demais Radicais Livres advindos de diferentes mecanismos geradores. O organismo para defender-se da ação lesiva desses Radicais Livres, conta com diferentes sistemas de defesa antioxidante. Porém, ao ocorrer desequilíbrio na formação de Radicais Livres e nesta defesa, há um incremento no número dessas espécies reativas, etapa conhecida como estresse oxidativo. Nessas circunstâncias ocorreria uma perda gradual da capacidade funcional da célula, repercutindo no envelhecimento. Contudo, conclusões definitivas acerca da origem e desenvolvimento do envelhecimento, requerem maiores estudos, uma vez que esse fenômeno pode não ter uma causa fundamental.

Palavras-chave: Envelhecimento. Radicais Livres. Antioxidantes. Estresse Oxidativo.

AGING THEORIES

ABSTRACT

Life expectancy increased reflects in aging population, and consequently in an increase in diseases associated with it. Recent years have seen an increase of studies about this subject and this caused the development of theories to explain this process as: Genetics Theory, Immune Theory, Damage Accumulation Theory, Theory of wear and tear and the Free Radicals Theory, now widely accepted. This theory defends the hypothesis that during normal aerobic metabolism, oxygen undergoes reduction to form reactive oxygen species, which would be added to other free radicals arising from different generating mechanisms. The body to defend itself against the damaging action of free radicals, has different antioxidant defense systems. The imbalance occurs in the formation of free radicals and in this process, there is an increase of the number of these reactive species, stage known as oxidative stress. In these cases there would be a gradual loss of functional capacity of the cell, resulting in aging. However, definitive conclusions about the origin and development of aging, require further studies because this phenomenon can not be just one fundamental cause.

Keywords: Aging. Free Radicals. Antioxidant. Oxidative Stress.

¹ Artigo elaborado através de revisões.

² Farmacêutica, Acadêmica da Habilitação Industrial de Medicamentos da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. Fone (55) 91677410. e-mail: alinefries@ibest.com.br.

³ Farmacêutica Industrial, Responsável Técnica da Farmácia Escola da UNIJUÍ do DCVida. Fone (55) 33320518. e-mail: daniela.pereira@unijui.edu.br.

INTRODUÇÃO

A população idosa, a nível mundial, tem demonstrado crescimento expressivo nas últimas décadas, em virtude da expansão de sua expectativa de vida. A descoberta de novos medicamentos possibilitou um amplo controle e tratamento eficiente de doenças infecto-contagiosas e crônico-degenerativas, às quais somadas às intervenções estratégicas modernas de diagnóstico e cirurgia proporcionaram uma elevação da vida média da população (ARAÚJO et al., 1999; HOFFMANN, 2002).

O avanço da expectativa de vida ocorreu originalmente em países desenvolvidos, porém, é nos países em desenvolvimento que tal processo tem ocorrido de forma mais maciça (COSTA; VERAS, 2003). O Brasil mesmo tendo iniciado seu processo de envelhecimento somente na década de 60, acompanha essa tendência mundial, com um envelhecimento rápido e intenso (CHAIMOWICZ, 1997).

A dinâmica do envelhecimento da população mundial fez com que a ciência, os pesquisadores e também a população buscassem formas para minimizar ou evitar os efeitos do envelhecimento, fato que proporcionou nos últimos anos um aumento de pesquisas voltadas para o envelhecimento humano, surgindo várias teorias com o propósito de explicar as causas desse fenômeno (BARROS NETO; MATSUDO; MATSUDO, 2000).

Dentre as inúmeras teorias que buscam apontar as causas do envelhecimento pode-se destacar: a Teoria Genética, a Teoria Imunológica, a Teoria do Acúmulo de Danos, a Teoria das Mutações, a Teoria do Uso e Desgaste e a Teoria dos Radicais Livres (RLs), uma das teorias mais plausíveis até o momento. Essa teoria sustenta a idéia de que o envelhecimento celular normal seja desencadeado e acelerado pelos RLs, moléculas instáveis e reativas capazes de reagir com os constituintes do organismo em busca de uma maior estabilidade.

O presente estudo tem como objetivo a elaboração de uma revisão bibliográfica, abordando as principais teorias do envelhecimento humano, correlacionando com modificações que ocorrem no organismo.

PECULIARIDADES DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento humano está sujeito a influências intrínsecas, como a constituição genética individual responsável pela longevidade máxima e os fatores extrínsecos condizentes às exposições ambientais a que o indivíduo sofreu (tipo de dieta, sedentarismo, poluição, entre outros), os quais proporcionam uma grande heterogenidade no envelhecimento. Além disso, o envelhecimento orgânico humano pode ser caracterizado como senescência, envelhecimento normal, ou como senilidade, envelhecimento patológico. A senescência é caracterizada como um processo fisiológico com transformações que ocorrem normalmente com o passar dos anos (sem distúrbios de conduta, amnésias, entre outros), enquanto que a senilidade significa a presença de doenças crônicas ou outras alterações que podem acometer a saúde do idoso (perda da capacidade de memorizar, prestar atenção, não conseguir se orientar, etc.) (BRINK, 2001; PAPALÉO NETTO, 2002).

Com o envelhecimento o ser humano sofre várias alterações marcantes, entre as quais pode-se citar: embranquecimento dos cabelos e calvície (embora sejam características também vinculadas a aspectos étnicos, genéticos, sexuais e endócrinos); redução na estatura; aumento do diâmetro do crânio e aumento da amplitude do nariz e orelhas caracterizando a conformação facial do idoso. Também ocorre diminuição da espessura e perda da capacidade de sustentação da pele, o que leva ao surgimento de bolsas orbitais, enrugamento e aumento dos sulcos labiais; surgimento do *arcus senilis* (círculo branco em torno da córnea); alteração da cavidade bucal (perda da elasticidade da mucosa, queratinização e aumento da espessura do epitélio) com perda do paladar; desgaste dos dentes e modificação na língua que perde grande quantidade de suas papilas gustativas (BARROS NETO; MATSUDO; MATSUDO, 2000; BEATTIE; LOUIE, 2001; CARVALHO FILHO, 1996; FREITAS; MIRANDA; NERY, 2002).

O envelhecimento também ocasiona mudanças na composição corpórea com, geralmente, ganho de peso, devido ao aumento do tecido adiposo e redu-

ção de tecidos muscular e ósseo. A deposição do tecido adiposo ocorre em maior concentração no tronco e ao redor de vísceras como rins e coração (CARVALHO FILHO, 1996; FREITAS; MIRANDA; NERY, 2002).

Segundo Cunha e Jeckel-Neto (2002), pode-se caracterizar o envelhecimento como uma das etapas sequenciais da vida, apresentando-se como um processo lento, progressivo e inevitável, caracterizado por diversas modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas, que contribuem para o aumento da vulnerabilidade e incidência dos processos patológicos no organismo.

AS TEORIAS DO ENVELHECIMENTO

Atualmente várias teorias são propostas para explicar a origem do fenômeno do envelhecimento, cada qual com um conjunto de conceitos, fatos e indicadores. Esta variedade de teorias provém dos vários pontos de controvérsia que surgem no momento de estabelecer os fatores envolvidas no processo do envelhecimento, bem como, do próprio entendimento desse fenômeno complexo, uma vez que muitas teorias formuladas apóiam-se somente numa alteração biológica isolada, sem considerar a noção de complexidade e integridade, condições que caracterizam o envelhecimento (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

A Teoria Genética defende a idéia de que o envelhecimento é resultado de alterações bioquímicas programadas pelo próprio genoma, o qual poderia regular a expectativa de vida por meio de diferentes genes, dessa forma, cada ser vivo apresentaria uma duração de vida estipulada pelo seu padrão genético, algo que tenta ser comprovado pela realização de várias pesquisas acerca da longevidade, somadas às constatações na prática clínica dos envelhecimentos precoces (progeria infantil ou síndrome de Hutchinson-Gilford e progeria do adulto ou síndrome de Werner) doenças que estariam relacionados à deficiências de enzimas controlados por genes autossômicos recessivos (BORGONNOVI; PAPALÉO NETTO, 1996; TORRES, 2002).

Outro mecanismo genético considerado seria o encurtamento do telômero, estrutura localizada no final dos cromossomos de células eucarióticas, como fator determinante no desencadeamento do envelhecimento, uma vez que é responsável pela proteção dos cromossomos e replicação do DNA cromossomal (TORRES, 2002).

Segundo Cunha e Jeckel-Neto (2002), o encurtamento dos telômeros também traria como consequência perdas de informações genéticas e instabilidades genômicas no decorrer da vida. Contudo, a avaliação experimental desta teoria é lenta pelo fato da existência de grande número de variáveis e à limitação dos métodos experimentais.

O sistema imune é constituído por dois mecanismos: o celular, representado pelos Linfócitos T (células timo dependentes), responsáveis pela manutenção da estabilidade homeostática e vigilância imunológica do indivíduo; e o humoral representado pelas imunoglobulinas originárias dos Linfócitos B, e que permanecem aderidos à sua membrana (BORGONNOVI; PAPALÉO NETTO, 1996).

A função imunológica decai com o avanço dos anos, motivo pelo qual a hipótese básica da teoria imunológica seja a de que a redução da eficácia do sistema imune, mantido pela interação entre linfócitos e macrófagos no organismo, ao longo dos anos tornaria as pessoas mais susceptíveis contra as agressões, provocando assim, o envelhecimento. Tal teoria postula que a diminuição da resposta imune estaria relacionada ao envelhecimento do timo, órgão central no desenvolvimento e diferenciação de Linfócitos T (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

Um conhecimento mais abrangente acerca dos Linfócitos T auxiliaria na compreensão do envelhecimento, além da necessidade de haver mais pesquisas para a confirmação dessa teoria, uma vez que as alterações imunitárias podem ser consequências e não causas do envelhecimento (BORGONNOVI; PAPALÉO NETTO, 1996).

Segundo a Teoria do Acúmulo de Danos ou também denominada Erro Catástrofe, a principal causa do envelhecimento seria o acúmulo de moléculas defeituosas provenientes de falhas no reparo e na síntese de moléculas intracelulares com o avanço

da idade, o que repercutiria na perda progressiva da função do organismo. As falhas de reparo e síntese seriam oriundas de erros na transcrição do RNA e sua tradução em proteínas, gerando uma elevação na concentração de proteínas modificadas e não funcionais (TORRES, 2002).

Segundo Orgel (1963 *apud* BORGONOVÍ; PAPALÉO NETTO, 1996), o motivo pelo qual essas proteínas inativas surgem é devido a erros na síntese enzimática principalmente de polimerases, responsáveis pela síntese de RNA a partir da transcrição do DNA. Dessa forma, a transcrição de uma enzima modificada pode ocasionar elevação de uma ou mais bases púricas ou pirimídicas do código genético, provocando a formação de seqüências errôneas de aminoácidos, que por sua vez leva a síntese de proteínas não funcionais.

Os erros sendo acumulativos e transmissíveis atingiriam uma elevada ocorrência, provocando o efeito chamado de erro catástrofe, onde a célula sofreria uma ineficiência letal, ocasionando sua morte e por conseqüência, a redução da capacidade funcional, fato que caracterizaria o envelhecimento (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

Evidências em pesquisas contradizem a Teoria do Erro Catástrofe quanto a transcrição e tradução, pois nestes estudos esse dois processos relacionados à síntese de proteínas se mantiveram estáveis com o aumento da idade, além disso, outras pesquisas revelaram que a seqüência de aminoácidos de inúmeras proteínas importantes ao organismo mantiveram-se constantes ao longo dos anos (BORGONOVÍ; PAPALÉO NETTO, 1996), portanto, até hoje não há evidências suficientemente concretas que sustentem esta hipótese.

A Teoria das Mutações pressupõe que as sucessivas alterações que ocorrem nas células somáticas (46 cromossomos), ao transcorrer dos anos, produziram células mutantes incapazes de cumprir suas funções biológicas, o que provocaria um declínio progressivo dos órgãos e tecidos, com instalação do envelhecimento (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

As mutações podem ter origem das transformações do mecanismo de reparo da molécula de DNA, sendo possível que sejam repassadas para as célu-

las filhas (BORGONOVÍ; PAPALÉO NETTO, 1996). Segundo Schimke e colaboradores (1986 *apud* BORGONOVÍ; PAPALÉO NETTO, 1996), as mutações são ocasionadas pela existência de inúmeras áreas de replicação do DNA no cromossomo, o que desencadeia um número alto de replicação de determinados segmentos do DNA e por conseqüência inúmeros rearranjos e mutações. Esse acúmulo de células heterogêneas durante os anos seria a explicação de doenças de fundo clonal como câncer e arteriosclerose.

Várias informações acerca das mutações cromossômicas em células somáticas relacionadas à idade estão sendo difundidas, principalmente como respostas à radiação ou mutagênicos, porém analisando o envelhecimento como um processo uniforme, existem poucas pesquisas para a fundamentação dessa teoria (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

A Teoria do Uso e Desgaste baseia-se na idéia de que o envelhecimento seja o resultado do acúmulo de agressões ambientais do dia-a-dia, as quais ocasionariam a diminuição da capacidade do organismo em recuperar-se totalmente. Onde, os ferimentos, infecções, inflamações e outras formas de agressões sejam eles, ferimentos ou patógenos, se somariam ao longo dos anos no indivíduo e dessa forma, as lesões ocasionadas provocariam alterações nas células, tecidos e órgãos desencadeando o envelhecimento (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

Atualmente essa teoria encontra-se desacreditada, apesar de defender danos que são dependentes do tempo e podem aumentar a possibilidade de morte do indivíduo, sem, no entanto, atuarem como causadores do processo do envelhecimento. Além do que, pode-se considerar a Teoria do Uso e Desgaste não como uma teoria, mas um aspecto relevante para auxiliar outras teorias no que diz respeito ao desgaste de um órgão ou área do organismo relacionando-o com a idade, sem se transformar em um fato causal do envelhecimento (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002).

A Teoria dos RLs foi introduzida pela primeira vez em 1956 pelo médico norte-americano Denham Harman e adquirindo somente a partir da década de 80, maior importância no meio científico quando inú-

meros trabalhos foram desenvolvidos em relação aos RLs e suas conseqüências ao organismo. Esta teoria propunha que o envelhecimento normal seria resultado de danos intracelulares aleatórios provocados pelos RLs, moléculas instáveis e reativas, que atacariam as diferentes biomoléculas do organismo em busca de estabilidade (OLSZEWER, 1994; TORRES, 2002).

Esta teoria vem recebendo uma atenção especial de diversos estudiosos e pesquisadores do assunto, em virtude de seus efeitos sobre o metabolismo explicarem os processos de envelhecimento, assim como as doenças relacionadas (LANE, 2003).

Os RLs são espécies químicas que podem ser átomos, moléculas ou fragmentos de moléculas (OLIVEIRA, 2002). São espécies químicas contendo um ou mais elétrons não pareados no orbital externo da camada de valência (a última camada de elétrons) sendo mais reativos que as espécies com elétrons pareados. Devido a sua alta reatividade os RLs, buscam, rapidamente, extrair um elétron de qualquer partícula, molécula ou átomo em sua vizinhança, a fim de recuperar a paridade, e em decorrência, a estabilidade (ABDALLA; LIMA, 2001; DUARTE, 2003; LEITE; OLIVEIRA, 2002; SARNI, 2003).

Os RLs podem ser eletricamente neutros, terem carga positiva ou negativa (LEITE; SARNI, 2003). Essas espécies químicas incluem as espécies reativas do oxigênio (ERO_s) e as espécies reativas de nitrogênio (ERN_s). As ERO_s são representadas por todos os radicais do oxigênio, como o ânion radical superóxido (O_2^-), radical hidroxila (HO^\cdot), radical alquila (L^\cdot), alcoxila (LO^\cdot) e peroxila (LOO^\cdot). Enquanto que as ERN_s são representadas pelo peroxinitrito ($ONOO^-$), o óxido nítrico ($\cdot NO$) e o radical dióxido de nitrogênio ($\cdot NO_2$). No entanto, o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), o ácido hipocloroso ($HOCl$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o oxigênio singlet (1O_2) e o ozônio (O_3) não são RLs mas podem provocar reações radiculares no organismo, fato que os levam a serem considerados como espécies reativas (ABDALLA; LIMA, 2001).

A formação de RLs pode ocorrer tanto no citoplasma, nas mitocôndrias como na membrana celular (MOREIRA; SHAMI, 2004), e em diferentes

situações metabólicas, como por exemplo, na cadeia transportadora de elétrons, na peroxidação lipídica, nos processos NADPH – oxidase dos fagócitos e xantina desidrogenase/oxidase da isquemia/reperfusão (TORRES, 2002; OLIVEIRA, 1999), como também, na via das Reações de Fenton e Haber-Weiss (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Em contrapartida, as fontes exógenas de RLs são representadas pelas radiações gama e ultravioleta, os medicamentos, as bebidas alcoólicas, a dieta, o cigarro e os poluentes ambientais (BUCHLI, 2002; MOREIRA; SHAMI, 2004).

Os RLs são oriundos em grande parte da respiração celular, que ocorre no interior da mitocôndria na presença de oxigênio, o qual sofre um desvio em seu metabolismo normal, recebendo um elétron extra o que lhe confere atividade e capacidade para induzir a formação dos demais RLs, demonstrando que a mitocôndria seria o principal constituinte do organismo responsável pelo envelhecimento (ALI; ASHOK, 1999; BALU et al., 2003; BENETT Jr.; CASSARINO, 1999).

Paralelamente o organismo desenvolveu mecanismos de proteção antioxidante que são formados por um sistema endógeno enzimático e um sistema exógeno não enzimático. Ambos os sistemas são os responsáveis pela manutenção do equilíbrio entre a produção e neutralização dos RLs, contudo, quando esse equilíbrio é alterado, tem-se uma situação metabólica denominada estresse oxidativo (MATTAR, 2000; OLSZEWER, 1994).

Com o estresse oxidativo, a elevada produção dos RLs e sua grande capacidade reativa ocasionariam não somente reações com os componentes nucleares e citoplasmáticos das células (principalmente DNA e RNA) com diminuição de suas funções, como também, reações com proteínas, lipídios, enzimas, colágenos e hormônios induzindo modificações orgânicas que justificariam o envelhecimento (BORGONVI; PAPALÉO NETTO, 1996). Portanto, o envelhecimento seria um fenômeno secundário ao estresse oxidativo, em que ocorrem reações de oxidação lipídica, protéica e reações com o DNA o que provocaria modificações dos tecidos e código genético, e por conseqüência ocasionariam as deficiências fisiológicas características do avançar

da idade e provenientes desses danos intracelulares provocados pelos RLs (ALMADA FILHO, 2002; FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Segundo Cunha e Jeckel-Neto (2002), os danos estariam relacionados ao tipo de radical presente, sua taxa de produção, a integridade estrutural das células e aos diferentes sistemas antioxidantes do organismo.

Segundo Capote et al. (2000), várias pesquisas científicas evidenciam que as EROs geradas na mitocôndria podem produzir danos em sua membrana interna, nos constituintes de sua cadeia respiratória, além de afetar o DNA mitocondrial. Portanto, os danos cumulativos do oxigênio sobre a mitocôndria (lesões no DNA mitocondrial e declínio nas atividades dos transportadores de elétrons), seriam os responsáveis pela diminuição no desempenho fisiológico das células e pelo envelhecimento, hipótese sustentada pela Teoria dos RLs (CUNHA; JECKEL-NETO, 2002). Segundo Almada Filho (2002), diversos estudos documentaram a presença do estresse oxidativo sistêmico no envelhecimento e em doenças relacionadas.

Diversos procedimentos experimentais foram e estão sendo realizados com o intuito de comprovar a relação real dos RLs com o envelhecimento, mas o que se constata é um grande número de contradições acerca dos resultados das pesquisas, o que evidencia a necessidade de maiores estudos sobre os danos moleculares ocasionados pelos RLs no organismo e o modo como estes, contribuem para o processo do envelhecimento (ALI; ASHOK, 1999).

Portanto, o envelhecimento do organismo é um processo complexo, onde os danos provocados pelos RLs são possivelmente expressivos, mas, contudo, não sejam os únicos mecanismos envolvidos no declínio fisiológico. Uma conclusão absoluta a cerca do tema torna-se difícil, uma vez que essas espécies reativas apresentam meia-vida extremamente curta, dificultando sua mensuração *in vivo*, além disso, apesar dos RLs poderem deixar resquícios de sua atividade e produtos de seu metabolismo não necessariamente comprova que estes sejam os fatores causais do envelhecimento. A dificuldade se encontra em estabelecer se os RLs são a causa do envelhecimento ou simplesmente ocorrem durante

o processo de envelhecimento. Apesar disso, a tarefa de desvendar tais questionamentos é importante, pois conhecendo as causas do envelhecimento e sua base molecular permitirá desenvolver meios efetivos para reduzir as perdas orgânicas associadas ao envelhecimento e a muitas doenças associadas (OLSZWER, 1994; WICKENS, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento é um fenômeno complexo que envolve inúmeros fatores, o que conseqüentemente, provoca a elaboração de várias hipóteses e teorias voltadas para explicar esse processo. Pela variedade de teorias fica evidente a falta de um consenso sobre os conceitos básicos que poderiam explicar o fenômeno biológico do envelhecimento, apesar de ser um processo palpável e visível.

Dentre as várias teorias do envelhecimento, nos últimas décadas, tem-se dado maior atenção à Teoria dos RLs, isto é, sobre a atuação destas espécies reativas e seus efeitos nocivos no organismo, enfocando principalmente a ação destes, no envelhecimento. De acordo com esta teoria, o comprometimento fisiológico desencadeado com o passar dos anos, seria em sua grande maioria oriundos da ação dos RLs sobre os constituintes orgânicos, em detrimento a uma menor atividade do sistema antioxidante.

Tendo como base esses argumentos, pode-se considerar a Teoria dos RLs, viável e plausível, uma vez que, estudos comprovam a existência real dessas espécies no organismo e a sua atuação.

Possivelmente a ação dos RLs, apesar de apresentar efeitos marcantes sobre o organismo, explique parte do fenômeno biológico do envelhecimento, somando-se às outras teorias, para que juntas, possam formar uma teoria fundamental que esclareça, defina e interprete todas as modificações que ocorrem ao longo da vida e que repercutem no envelhecimento. Para isso, ainda será necessário uma série de pesquisas, para que se obtenha um amplo esclarecimento sobre esse processo instigante, chamado envelhecimento.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, D. S. P.; LIMA, E. S. Peroxidação Lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 37, n. 3, set./dez. 2001.
- ALI, R.; ASHOK, B. T. The aging paradox: free radical theory of aging. **Experimental Gerontology**, Elmford, v. 34, n. 3, p. 293-303, jun. 1999.
- ALMADA FILHO, C. de M. Antioxidantes e Radicais Livres. *In*: CANÇADO, F. A. X.; FREITAS, E. V.; GORZONI, M. L.; PY, L.; NERI, A. L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 744-748.
- ARAÚJO, G. S. de; BAPTISTA, C. A.; BORGES, S. F.; CARVALHO, T.; DRUMMOND, F. A.; FREITAS, E. V.; HERNANDEZ, A. J.; LAZZOLI, J. K.; LEITE, N.; LEITÃO, M.; NAHAS, R. M.; NÓBREGA, A. C. L.; OLIVEIRA, M. A. B.; PEREIRA, J.; PINTO, M.; RADOMINSKI, R. B.; ROSE, E. H.; TEIXEIRA, J. A. C.; THIELE, E. S. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Atividade Física e Saúde no Idoso. **Revista Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 5, n. 6, nov./dez. 1999.
- BALU, M.; KUMARAN, S.; PANNEERSELVAM, C.; SUBATHRA, M. Age-associated decreased activities of mitochondrial electron transport chain complexes in heart and skeletal muscle: role of L-carnitine. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 148, n. 1-2, p. 11-18, jun. 2003.
- BARROS NETO, T. de L.; MATSUDO, S. M.; MATSUDO, V. K. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. **Revista Brasileira Ciência e Movimento**, Brasília, v. 8, n. 4, p. 21-32, set. 2000.
- BEATTIE, L. B.; LOUIE, V. Y. Nutrição e Envelhecimento. *In*: GALLO, J. J.; MURPHY, J. B.; RABINS, P. V.; SILLIMAN, R. A.; WHITEHEAD, J. B. **Reichel Assistência ao Idoso: Aspectos Clínicos do Envelhecimento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001. p. 241-258.
- BENETT Jr., J. P.; CASSARINO, D. S. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. **Brain Research Reviews**, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 1-25, jan. 1999.
- BORGONOV, N.; PAPALÉO NETTO, M. Biologia e Teorias do Envelhecimento. *In*: PAPALÉO NETTO, M. **Gerontologia**. São Paulo: Atheneu, 1996, p. 44-59.
- BRINK, J. J. Biologia e Fisiologia Celular do Envelhecimento. *In*: GALLO, J. J.; MURPHY, J. B.; RABINS, P. V.; SILLIMAN, R. A.; WHITEHEAD, J. B. **Reichel Assistência ao Idoso: Aspectos Clínicos do Envelhecimento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001. p. 472-476.
- BUCHLI, L. Radicais Livres e Antioxidantes. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 54-57, mar./abr. 2002.
- CAPOTE, K. R.; CRUZ, N.; JANER, N. L.; MIRANDA, E. C. Un acercamiento a la Teoría de los Radicales Libres y el Estrés Oxidativo en el Envejecimiento. **Revista Cubana de Investigación Biomédica**, La Habana, v. 19, n. 3, sep./dec. 2000. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002000000300007>. Acesso em: 04 mai. 2011.
- CARVALHO FILHO, E. T. Fisiologia do Envelhecimento. *In*: PAPALÉO NETTO, M. **Gerontologia**. São Paulo: Atheneu, 1996, p. 60-70.
- CHAIMOWICZ, F. A Saúde dos Idosos Brasileiros às Vésperas do Século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 2, abr. 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89101997000200014&script=sci_arttext>. Acesso em: 14 mai. 2011.
- COSTA, M. F. L.; VERAS, R. Saúde Pública e Envelhecimento. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, jun. 2003.
- CUNHA, G. L.; JECKEL-NETO, E. A. da. Teorias Biológicas do Envelhecimento. *In*: CANÇADO, F. A. X.; FREITAS, E. V.; GORZONI, M. L.; PY, L.; NERI, A. L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 13-19.

- DUARTE, A. C. **Semiologia Imunológica Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books, 2003. 255p.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L., S. Radicais Livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 1, jan./mar. 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42301997000100014&script=sci_arttext>. Acesso em: 12 mai. 2011.
- FREITAS, E. V. de; MIRANDA, R. D.; NERY, M. R. Parâmetros Clínicos do Envelhecimento e Avaliação Geriátrica Global. In: CANÇADO, F. A. X.; FREITAS, E. V.; GORZONI, M. L.; PY, L.; NERI, A. L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 609-617.
- HOFFMAM, M. E. Bases Biológicas do Envelhecimento. **Revista Eletrônica de Jornalismo Científico**, n. 35, set. 2002. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/envelhecimento/texto/env10.htm>>. Acesso em: 20 mai. 2011.
- LANE, N. A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. **Journal of Theoretical biology**, London, v. 225, n. 4, dez. 2003.
- LEITE, H. P.; SARNI, R. S. Radicais Livres, Antioxidantes e Nutrição. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 18, n. 2, abr/mai/jun. 2003. Disponível em: <<http://www.sbnpe.com.br/20050815334/volume-18-numero-2-04-05-e-06-de-2003/radicais-livres-anti-oxidantes-e-nutricao.html>>. Acesso em: 03 mai. 2011.
- MATTAR, J. A. Radicais Livres e Uso de Antioxidantes no Doente Grave. **SBNPE: Boletim Informativo**, ano IV, n. 28, jul./ago. 2000.
- MOREIRA, E. A. M.; SHAMI, N. J. I. E. Lycopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 2, p. 227-236, abr./jun. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v17n2/21135.pdf>>. Acesso em: 11 mai. 2011.
- OLIVEIRA, C. P. M. S. Estresse Oxidativo. **Revista de Nutrição e Saúde – FUGESP**, v.1, n.4, jul./ago. 1999. Disponível em: <http://www.fugesp.org.br/nutricao_subnutricao_38do_numero_4mau_01m2>. Acesso em: 12 mai. 2011.
- OLIVIERA, J. M. Fundamentos dos Radicais Livres. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 14, p. 40-45, mar./abr. 2002.
- OLSZEWER, E. **Envelhecer com Saúde**. 2. ed. São Paulo: Nova Linha Editorial, 1994. 123 p.
- PAPALÉO NETTO, M. O Estudo da Velhice no Século XX: Histórico, Definição do Campo e Termos Básicos. In: CANÇADO, F. A. X.; FREITAS, E. V.; GORZONI, M. L.; PY, L.; NERI, A. L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 2-12.
- TORRES, B. B. (sup). Bioquímica do Envelhecimento. In: **XXXI Reunião Anual**: Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, São Paulo, mai. 2002.
- WICKENS, A. P. Ageing and the Free Theory. **Respiration Physiology**, Amsterdam, v. 128, n. 3, p. 379-391, nov. 2001.