

**A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA  
E NO ENVELHECIMENTO**

Autor

Elsa Carina da Silva Matos Faria

Orientação

Professora Doutora Anabela Mota Pinto, Professora Associada com Agregação de  
Fisiopatologia

Doutor Carlos Rabaça, Assistente de Fisiopatologia

Instituto de Patologia Geral

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

## **RESUMO**

O envelhecimento é um processo intrínseco, no qual há uma progressiva modificação da função fisiológica, resultando numa perda da função e aumento da vulnerabilidade a doenças.

Com o aumento da esperança média de vida, particularmente a nível dos países desenvolvidos, o envelhecimento tem-se tornado um problema actual a encarar. É influenciado por factores endógenos e exógenos, que em conjunto vão determinando várias modificações em órgãos e sistemas, tais como por exemplo o sistema imunoinflamatório, a composição e peso corporal.

Relativamente à resposta inflamatória, verifica-se no idoso o aumento dos mediadores inflamatórios. As variações do peso corporal sofrem grande influência hormonal, sobretudo as que actuam na regulação do apetite, como a leptina, grelina e adiponectina.

O envelhecimento também altera a composição corporal, verificando-se, em oposição ao aumento da massa gorda, uma progressiva diminuição da massa magra à custa da massa muscular.

Conhecida a importância da resposta inflamatória no envelhecimento, e sabendo que esta é influenciada por factores alimentares, pretende-se avaliar o papel da nutrição, nomeadamente o aporte calórico e suplementos dietéticos, na regulação da resposta inflamatória para, posteriormente, compreender a sua relação com o envelhecimento.

*Palavras-chave: Envelhecimento, Inflamação, Nutrição, Dieta, Stresse oxidativo.*

**ABSTRACT**

Aging is an intrinsic process in which there is a gradual modification of physiological function, resulting in a loss of function and increased vulnerability to disease.

With increase of life expectancy, particularly at developed countries, aging has become a current problem to face. It is influenced by endogenous and exogenous factors, which together will determine changes in various organs and systems, such as for example the immunoinflammatory system, composition and body weight.

Aging process modifies the molecular mediators profiles of inflammatory response. Changes in body weight are influenced by hormones, specially those working in the regulation of appetite, such as leptin, ghrelin and adiponectin.

Aging also modify body composition, gradual decrease in lean body mass at the expense of muscle mass opposed to increased fat mass.

Knowing the importance of the inflammatory response in aging and knowing that this is influenced by dietary factors, we intend to evaluate the role of nutrition, including calorie intake and dietary supplements in the regulation of inflammatory response to subsequently understand their relationship with aging.

*Keywords: Aging, Inflammation, Nutrition, Diet, Oxidative stress.*

## **O processo de envelhecimento**

O Envelhecimento é por definição um processo intrínseco, no qual há uma progressiva modificação da função fisiológica, resultando numa perda da viabilidade e aumento da vulnerabilidade, tornando-se com o aumento da esperança média de vida um sério problema da actualidade e em particular da saúde pública. Este declínio insidioso conduz a uma diminuição da capacidade do organismo se adaptar ao meio ambiente e de manter a homeostasia. Caracteriza-se pela acumulação de alterações celulares e nos tecidos, que conduz ao aumento do risco de mortalidade. Estas alterações cursam paralelamente a outras como modificação do ciclo celular, que contribuem para a dificuldade de reparação, podendo mesmo ser impeditivos da substituição do *pool* celular (Baker, 2007).

Deste modo, uma dieta e exercício físico adequados à idade, são duas condições fundamentais para um envelhecimento de sucesso, por poderem contribuir para uma melhor qualidade de vida do idoso (Baker, 2007; Van Kan, 2008).

O ritmo do envelhecimento balança entre a influência da nature (natureza) e anurture (experiências pessoais). Neste processo a nutrição desempenha um importante papel (Bruunsgaard, 2001; Van Kan, 2008).

## **A resposta inflamatória no envelhecimento**

Há cerca de dois mil anos, Celso descreveu pela primeira vez os quatro sinais cardeais da inflamação: edema, calor, rubor e dor. Posteriormente, Galeno acrescentou o quinto, incapacidade funcional.

Recentemente, Franceschi e seus colaboradores, tendo em conta a importância da resposta inflamatória no envelhecimento, propõem o termo “inflammaging” (junção das palavras *inflammation* e *aging*), para salientar o facto de que o envelhecimento é acompanhado por uma resposta inflamatória persistente (Giunta B et al., 2008).

No indivíduo idoso as patologias inflamatórias crónicas são frequentes e cursam com modificações do sistema imuno-inflamatório, que aumentam o risco de morbidade e mortalidade (Meydani e Wu, 2007).

O aumento dos mediadores inflamatórios (citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda), que se verifica nos indivíduos idosos pode ser consequente à carga antigénica cumulativa ao longo da vida que gera stresse oxidativo (Meydani e Wu, 2007; Agrawal et al., 2008; Bruunsgaard et al., 2001; Giunta S, 2001; Brinkley et al., 2009).

Alguns estudos epidemiológicos demonstram claramente que a resposta imunitária modificada pelo envelhecimento, imunosenescência, contribui em muito para a mortalidade no idoso. Estes trabalhos sugerem que as alterações do sistema imunitário e uma inflamação persistente, durante o envelhecimento, promovem um perfil aterogénico e estão implicadas nas doenças características do envelhecimento, como doença de Alzheimer, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2, sarcopenia e osteoporose, contribuindo para o substancial risco de mortalidade (Bruunsgaard et al., 2001; Li et al., 2005; Franceschi, 2007).

Os estudos que relatam diferenças na produção de citocinas pró-inflamatórias na resposta a estímulos *in vitro* e associados à idade têm, no entanto, resultados inconsistentes. Porém, *in vivo* modelos infecciosos mostram atraso no *terminus* da actividade inflamatória, havendo um prolongamento da resposta febril em idosos, sugerindo que a resposta de fase aguda se modifica com a idade (Bruunsgaard et al., 2001).

Contudo, ainda não está demonstrada uma relação causal entre uma função imunitária alterada e o aumento da susceptibilidade a infecções (Bruunsgaard et al., 2001).

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

Na teoria de remodelação, e na imuno-remodelação em particular, a palavra chave é adaptação, em que num processo dinâmico os agentes agressores (neste caso imunologicamente stressantes) conduzem nas pessoas saudáveis a uma capacidade de adaptação que lhes permite uma maior longevidade, isto é, os indivíduos centenários serão provavelmente os que melhor capacidade de adaptação têm perante os agentes agressores ou stressantes do sistema imunitário (SI) (Mota Pinto e Santos Rosa, 2002).

Tal como acima referido, são vários os factores que interferem na resposta inflamatória durante o envelhecimento. Destes salientam-se:

- a) Stresse oxidativo
- b) Leptina
- c) Prostaglandina E2 (PGE2)
- d) Cortisol
- e) Estrogénios
- f) Citocinas pró-inflamatórias

### *a) Stresse oxidativo*

Radicais livres são átomos ou moléculas que contêm um número impar de electrões na sua última camada, particularidade que lhes confere a alta reactividade e instabilidade química que os caracterizam. Estes compostos têm uma semi-vida curta pela sua tendência para reagir com outras moléculas na sua proximidade. Nestas reacções de oxido-redução, cujo objectivo é que o referido electrão deixe de estar desemparelhado, os radicais podem actuar como agentes redutores através da perda de electrões, ficando oxidados, ou contrariamente através da captação de electrões, actuando como agentes oxidantes, ficando reduzidos (Ferreira e

Matsubara, 1997). Deste modo, particularmente quando presentes em elevadas concentrações, eles podem induzir severas alterações na estrutura de moléculas fundamentais para a manutenção da homeostasia celular, resultando numa possível perda da funcionalidade ou mesmo perda da viabilidade celular (Ferreira et al., 2007).

Os radicais livres podem estar associados a diferentes átomos, como os de carbono, enxofre, azoto e oxigénio. Todavia, os radicais livres de oxigénio, nomeadamente o radical superóxido ( $O_2^{\cdot -}$ ) e o radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ), são aqueles que possuem uma maior relevância biológica, não só devido à sua elevada toxicidade, mas também pelo facto de serem os mais prevalentes no organismo. Contudo, existem outras moléculas altamente reactivas e potencialmente tóxicas para o organismo que, pelo facto de não possuírem electrões desemparelhados, não se enquadram na definição de *radicais livres*. Apesar de não serem verdadeiros radicais, estas moléculas, onde se incluem o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) e o ácido hipocloroso ( $HOCl$ ), são potenciais geradores de radicais livres, razão pela qual as suas repercussões orgânicas, fisiológicas ou tóxicas devem igualmente ser tidas em consideração. Por tudo isto, em detrimento da designação de *radicais livres*, passou a utilizar-se a designação de *espécies reactivas*, que englobam os radicais livres e essas moléculas potencialmente geradoras desses radicais. Apesar de algumas Espécies Reactivas de Nitrogénio (do inglês *Reactive Nitrogen Species*- RNS) desempenharem importantes funções na sinalização celular, à semelhança do assumido para os radicais livres de oxigénio, as espécies reactivas de oxigénio (do inglês *Reactive Oxygen Species*- ROS) parecem ser aquelas com maior expressão e maiores repercussões orgânicas (Ferreira e Matsubara, 1997).

As ROS, formadas e degradadas pelos organismos aeróbios, podem ter origem endógena ou exógena, sendo as principais fontes endógenas os peroxissomas, NADPH oxidase, xantinaoxidase, mitocôndria e citocromo P-450, e as exógenas as radiação- $\gamma$ , o fumo de tabaco, álcool e solventes orgânicos (Filippin et al., 2008).

Como já referido, as ROS incluem um grande número de moléculas quimicamente reactivas, nomeadamente o ião superóxido ( $O_2^{\cdot -}$ ), o radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) e o óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ) entre outras como o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) (Cheesman e Slater, 1993).

O  $O_2^{\cdot -}$  é um radical livre formado a partir do oxigénio molecular, apresentando um electrão desemparelhado. A sua formação, que ocorre em quase todas as células aeróbicas, acontece espontaneamente através da cadeia respiratória, na mitocôndria. Pode também ser produzido por flavoenzimas, lipoxigenases e cicloxigenases. É um radical pouco reactivo e não tem a capacidade de penetrar nas membranas lipídicas, agindo apenas no compartimento onde é produzido. O ião superóxido é rapidamente dismutado pelas enzimas superóxido dismutase mitocondrial (Mn-SOD), superóxido dismutase citoplasmática (Cu/Zn-SOD) e superóxido dismutase extracelular (EC-SOD), produzindo  $H_2O_2$  de acordo com a reacção ilustrada na Figura 1 (Cheesman e Slater, 1993).

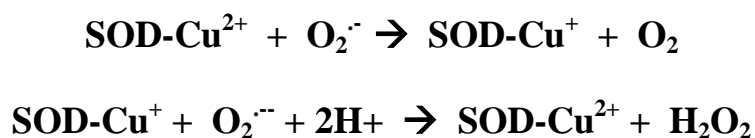


Figura 1 – Reacção de conversão de  $O_2^{\cdot -}$  em  $H_2O_2$  através da acção da enzima superóxido dismutase.

O  $OH^{\cdot}$  é uma espécie oxidante extremamente reactiva (radical hidroxilo) com elevada capacidade de provocar lesão oxidativa de biomoléculas (Cheesman e Slater, 1993).

É formado em sistemas biológicos a partir do peróxido de hidrogénio numa reacção catalisada por iões  $Fe^{2+}$  ou  $Cu^+$ , denominada reacção de Fenton (Figura 2) (Kelly et al., 1998).

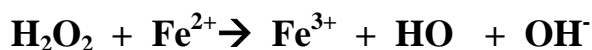


Figura 2 – Produção do radical hidroxilo a partir de peróxido de hidrogénio – Reacção de Fenton



As reacções em que o OH<sup>•</sup> participa podem ser classificadas em três tipos principais: adição e remoção de hidrogénio e transferência de electrões.

A adição de hidrogénio ocorre, entre outras, através de reacções de OH<sup>•</sup> com compostos aromáticos, como a guanina e timina. Assim, quando o OH<sup>•</sup> é gerado próximo do DNA, pode provocar a lesão nas suas bases, induzindo quebras nas cadeias e sua consequente mutação ou inactivação.

O OH<sup>•</sup> reage rapidamente com biomoléculas como lípidos desencadeando peroxidação lipídica através da sua capacidade de remoção de hidrogénio dos ácidos gordos insaturados presentes nos lípidos das membranas celulares (Figura 3). Esse processo leva, por sua vez, à produção de radicais lipídicos (peróxidos lipídicos), que se combinam com o oxigénio molecular, propagando assim a cadeia de reacções. A maioria dos fosfolipídios que constituem as membranas plasmáticas é rica em ácidos gordos polinsaturados, sendo portanto susceptíveis à acção do OH<sup>•</sup> (Halliwell e Gutteridge, 1999).

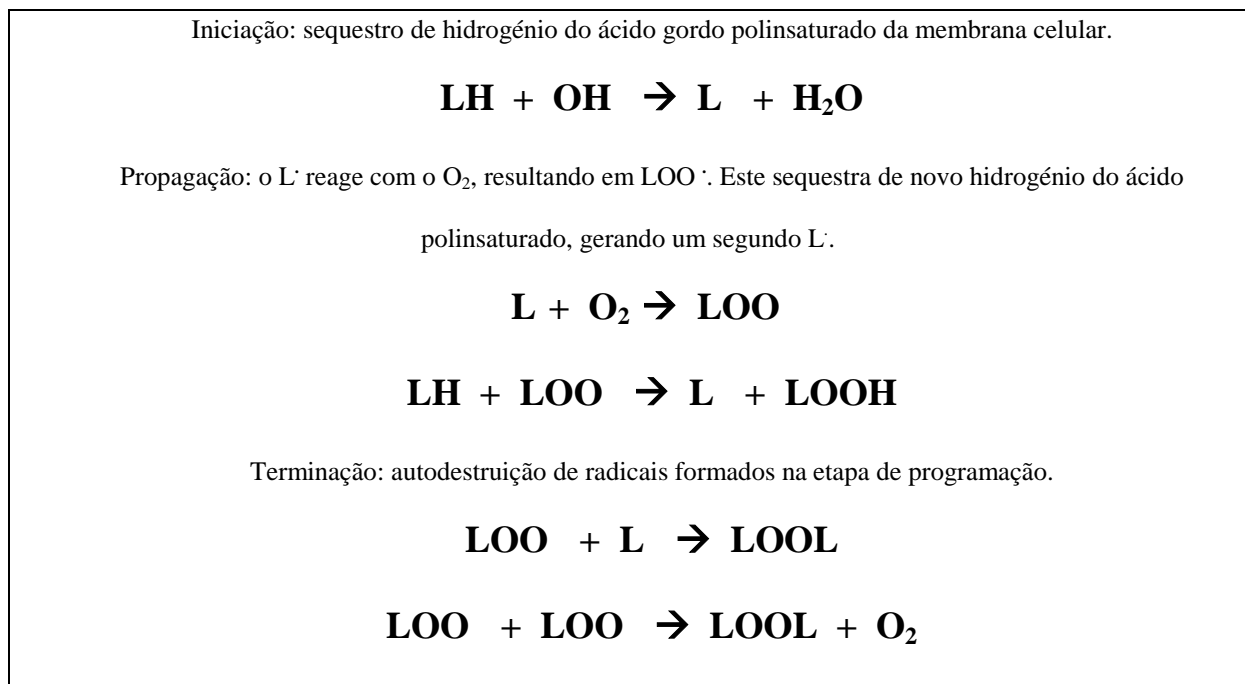


Figura 3 – Etapas da reacção de peroxidação de lípidos da membrana celular (designada por L)

O  $\text{OH}^\bullet$  participa ainda em reacções de transferência de electrões com o ião nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ), iões halogeneto, como o ião cloreto ( $\text{Cl}^-$ ), e com o ião carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ). O produto desta reacção é o radical anião carbonato ( $\text{CO}_3^{\bullet-}$ ), um poderoso agente oxidante (Ferreira e Matsubara, 1997; Halliwell e Gutteridge, 1999)(Figura 4).

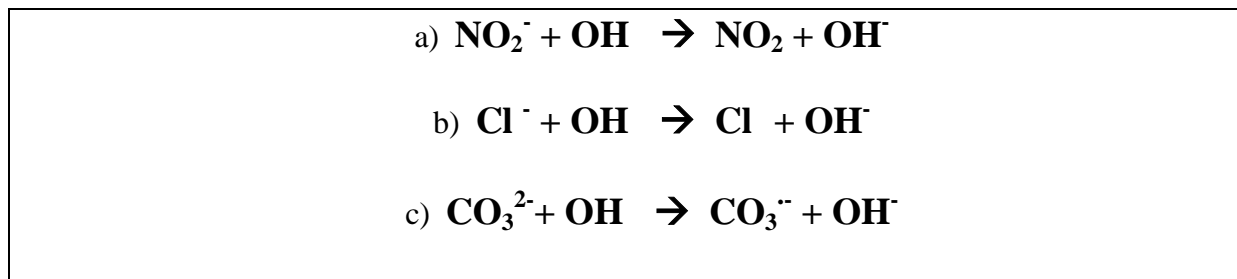


Figura 4 – Transferência de electrões do  $\text{OH}^\bullet$  para: a) ião nitrito; b) ião cloreto; ião carbonato.

Apesar do  $\text{H}_2\text{O}_2$  ser considerado uma ROS, apresenta uma fraca reactividade, tornando-se citotóxico em concentrações mais elevadas devido à produção  $\text{OH}^\bullet$  (Figura 2). O  $\text{H}_2\text{O}_2$  tem uma semi-vida longa, é capaz de atravessar membranas biológicas e possui capacidade de inactivar algumas enzimas, geralmente por oxidação dos grupos sulfidrilo (-SH) dos locais activos (Halliwell e Gutteridge, 1999).

As lesões celulares provocadas pelo  $\text{H}_2\text{O}_2$  podem surgir de forma directa, como ocorre com a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, uma enzima que participa na glicólise. Contudo, a oxidação do DNA, lípidos e proteínas mediada pelo  $\text{H}_2\text{O}_2$  não se deve à sua acção directa e isolada, mas sim à sua capacidade de originar, como já foi dito, produtos mais reactivos como o  $\text{OH}^\bullet$ , radical que possui efeitos lesivos acima descritos (Aruoma, 1998).

Uma vez produzido, o  $\text{H}_2\text{O}_2$  é removido por um dos três sistemas de enzimas antioxidantes: catalase, glutathiona peroxidase (GSH px) e tiorredoxina peroxidase (Trx px). A catalase promove a dismutação do  $\text{H}_2\text{O}_2$  em água e oxigénio, a GSH px catalisa a redução do

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a água com a intervenção da glutathiona (GSH) e a Trx px catalisa a redução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a água com intervenção da tiorredoxina (Trx-(SH)<sub>2</sub>) (Halliwell e Gutteridge, 1999) (Figura 5).

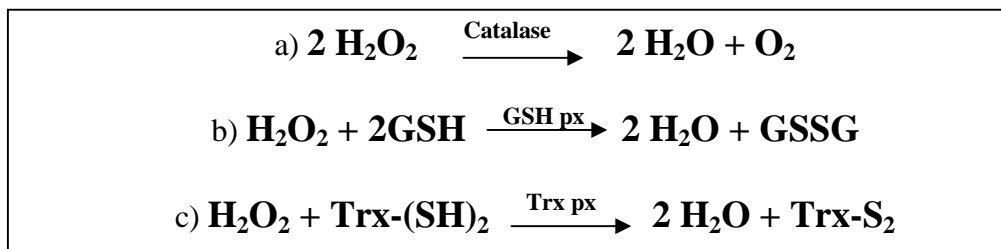


Figura 5 – Reacções catalizadas pelas enzimas antioxidantes: a) Catalase; b) GSH px; c) Trx Px.

O NO<sup>•</sup> pode actuar como oxidante ou redutor, dependendo do meio em que se encontra. Esta variabilidade reflecte-se nos seus produtos de reacção, os quais podem constituir moléculas menos ou mais reactivas (Beckman e Koppenol, 1996).

Assim, quando reage com o O<sub>2</sub><sup>-</sup>, o NO<sup>•</sup> pode formar o peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), uma RNS extremamente reactiva cuja semi-vida curta justifica a sua decomposição espontânea em nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (Figura 6) (Queiroz e Batista, 1999).



Figura 6 – Reacção de formação do peroxinitrito e sua conversão em nitrato.

Por sua vez, quando duas moléculas de NO<sup>•</sup> reagem com O<sub>2</sub><sup>-</sup>, há formação de duas moléculas de NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (Figura 7) (Queiroz e Batista, 1999).

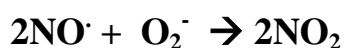


Figura 7 – Reacção de oxidação do óxido nítrico em nitrogénio.

Conforme acontece com outros radicais, o efeito tóxico do NO<sup>•</sup> pode não dever-se directamente à sua acção, mas à acção dos seus produtos de oxidação (Koppenol, 1996).

Em concentrações moderadas, as ROS são necessárias para o normal funcionamento das células, actuando a nível da imunidade, coagulação, apoptose e cicatrização. No entanto, quando produzidos em excesso tornam-se lesivas, causando danos celulares por uma incapacidade de reparação das lesões do DNA e causando mutações e destruição de membranas lipídicas, o que provoca envelhecimento e desenvolvimento de patologias (Figura8) (Zhang e Gutterman, 2006).

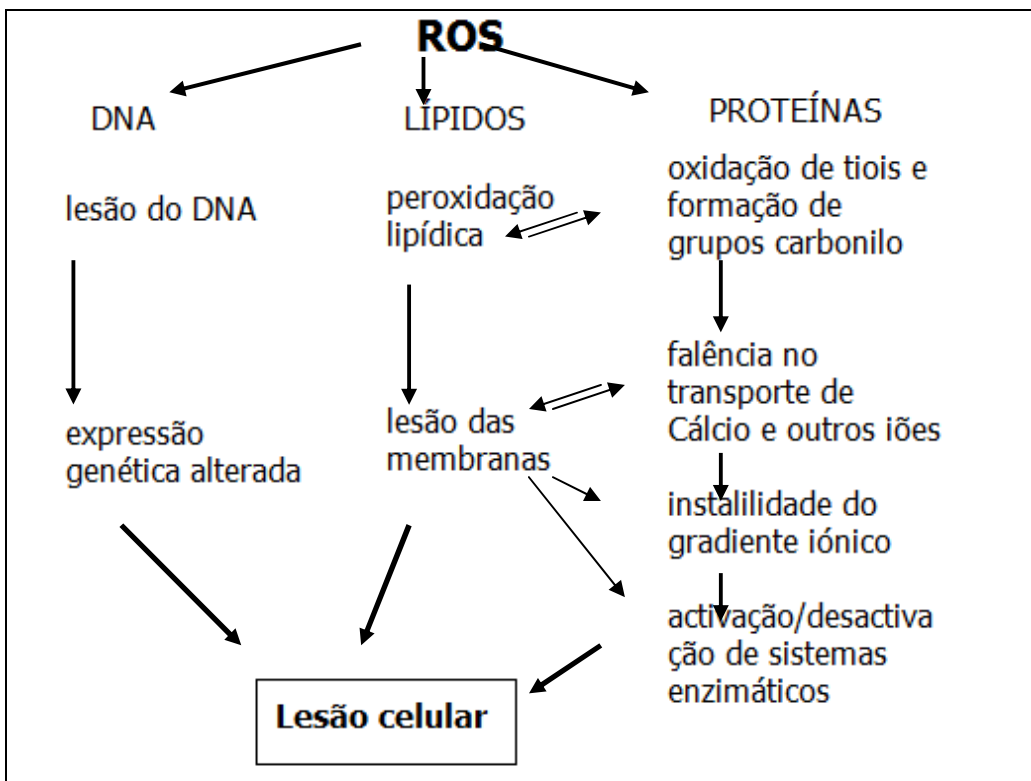


Figura 8 – Mecanismos indutores de lesão celular motivados pela interacção das ROS com diferentes componentes da célula (Adaptada de Ferreira et al., 2007).

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

O aumento da concentração de  $\text{NO}^{\bullet}$ , pelas células do endotélio, provoca relaxamento do músculo liso vascular e, conseqüentemente, vasodilatação. Este mediador endógeno é também responsável pela inibição da adesividade e agregação plaquetárias (Zhang e Gutterman, 2006).

Relativamente à resposta imunitária, sabe-se que os radicais livres aumentam a resposta dos neutrófilos e macrófagos, os quais produzem várias substâncias, como  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{NO}^{\bullet}$ , que colaboram na destruição do microorganismo fagocitado (Zhang e Gutterman, 2006).

A apoptose, ou morte programada de células com algum tipo de lesão (p.ex. pré-tumorais, tumorais, infectadas por vírus, entre outras), pode ser uma consequência do aumento intracelular de radicais livres. Por sua vez os antioxidantes, que neutralizam os radicais livres, se em excesso podem inibir a apoptose com conseqüente redução da eliminação de células tumorais (Zhang e Gutterman, 2006).

A membrana lipídica é uma das mais atingidas pela peroxidação lipídica, que cursa com alterações na estrutura e na permeabilidade. Ocorre perda da selectividade na troca de iões, libertação do conteúdo dos organelos (como as enzimas hidrolíticas dos lisossomas), e formação de produtos citotóxicos, culminando com morte celular. Ao induzirem lesão nas membranas celulares, as ROS interferem na síntese de colagénio, atrasando a cicatrização (Ferreira e Matsubara, 1997).

Relativamente à resposta imunitária, sabe-se que os radicais livres interferem com a resposta dos neutrófilos e macrófagos, que produzem moléculas como  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{NO}^{\bullet}$ , que colaboram na destruição do microorganismo fagocitado (Zhang e Gutterman, 2006).

Desta forma, a excessiva formação endógena de radicais livres pode ser causada por activação de fagócitos, interrupção dos processos normais de transferência de electrões da cadeia respiratória mitocondrial, aumento da concentração de iões metálicos de transição por

escape do grupo heme de proteínas em locais de lesão ou doenças metabólicas. Por outro lado o aumento de ROS também pode ser devido à diminuição de defesas antioxidantes. Laboratorialmente torna-se, no entanto, difícil determinar se na doença humana os radicais livres potenciam, ou se são a causa ou o efeito da patologia (Filippin et al., 2008).

Sabe-se que células fagocíticas, como macrófagos e neutrófilos, são também activadas sob condições oxidativas. Essa activação é mediada pelo sistema da NADPH oxidase, que resulta num marcado incremento no consumo de oxigénio e consequente produção de anião superóxido. A activação da NADPH oxidase pode ser induzida por lipopolissacarídeos (LPS), lipoproteínas e citocinas, como interferão $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (Figura 9) (Filippin et al., 2008).

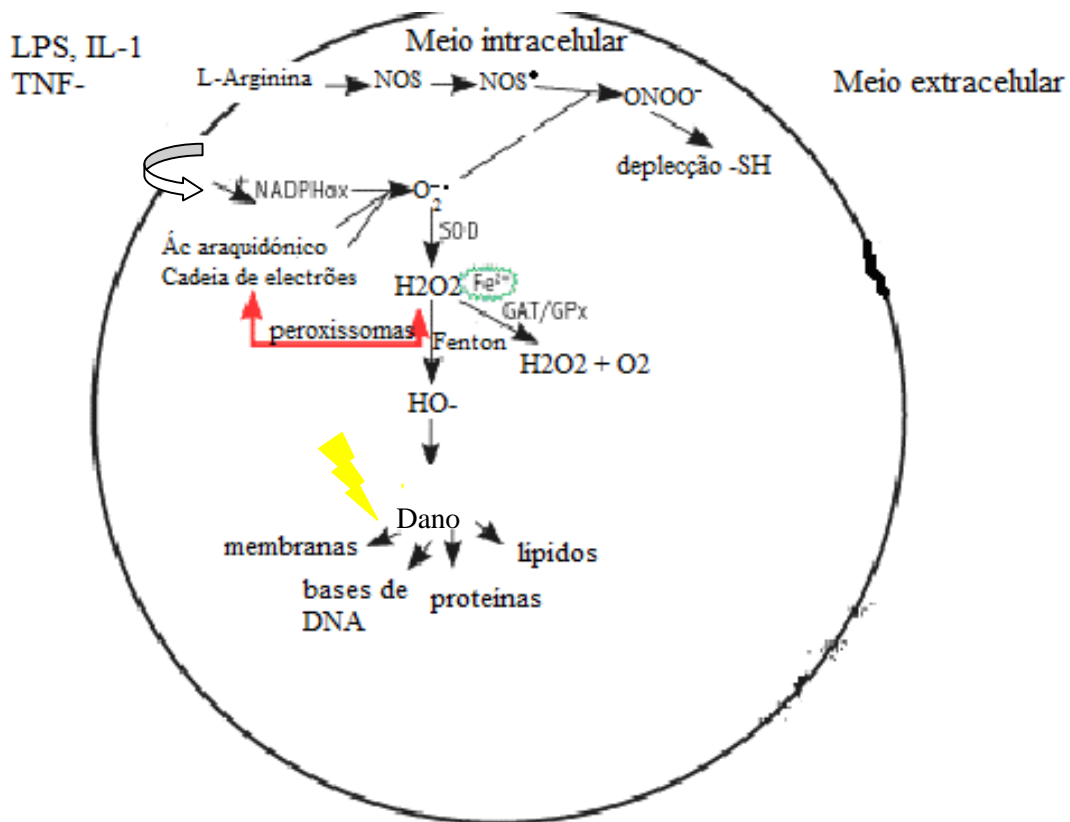


Figura 9 – Formação de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e espécies reactivas de nitrogénio (RNS) (canto superior esquerdo), alvos dessas espécies reactivas (canto inferior esquerdo). (Adaptado de Filippin et al., 2008)

Em sùmula, o  $O_2^-$  é convertido em  $H_2O_2$  espontaneamente, podendo ser catalisado pela enzima SOD. Na presença de  $Fe^{2+}$  ou outros metais de transição, o  $H_2O_2$  é convertido pela reacção de Fenton em  $HO^-$ , que é provavelmente um dos principais responsáveis pela toxicidade celular associada às ROS. Quando formado, o  $HO^-$  reage rapidamente com a molécula mais próxima, como células lipídicas, proteínas ou bases de DNA (Figura 10), o que acontece porque a taxa constante de reacção do  $HO^-$  é bastante elevada quando comparada às outras espécies reactivas (Filippin et al., 2008).

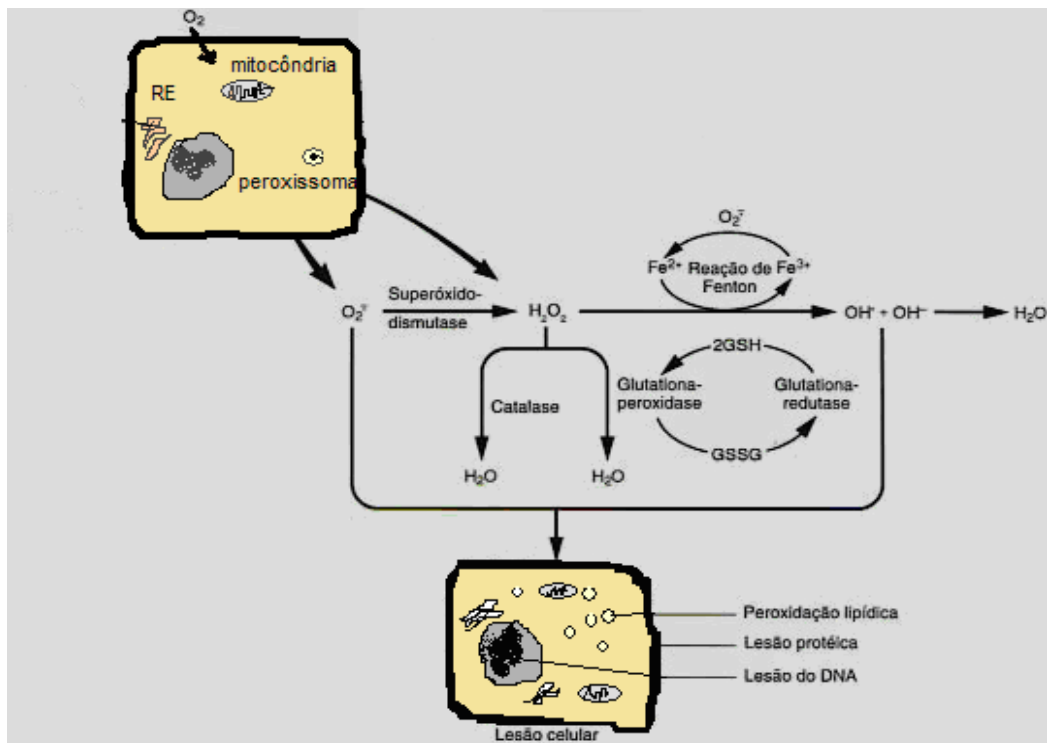


Figura 10 – Efeito das ROS na lesão celular.

O  $O_2^-$  pode reagir com NO formando o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), uma espécie reactiva de nitrogénio (RNS). A adição de  $ONOO^-$  às células, tecidos e fluidos corporais leva a rápida

protonação<sup>1</sup>, de onde pode resultar a depleção de grupos-SH acompanhado da diminuição de antioxidantes e indução da oxidação e nitração<sup>2</sup>. Como resultado pode ocorrer nitração e oxidação de lípidos (peroxidação lipídica), quebra das ligações de DNA e nitração e desaminação de bases de DNA (especialmente a guanina). A nitração em resíduos de tirosina é amplamente usada como um biomarcador da geração de ONOO<sup>-</sup> *in vivo*. Entre os radicais de oxigénio e nitrogénio, o ONOO<sup>-</sup> é capaz de depletar os grupos SH e com isso alterar o balanço redox da GSH no sentido do stresse oxidativo. Esse desequilíbrio no estado redox da GSH induz o inibidor kappaquinase (IKK) a fosforilar o inibidor kappa-B (IκB), possibilitando a translocação do factor de transcrição nuclear kappa-B (NF-κB) para dentro do núcleo, levando à transcrição de diversos mediadores inflamatórios (Filippin et al., 2008).

Como anteriormente mencionado, através de diferentes mecanismos o excesso de produção de ROS pela mitocondria pode estar implicado no envelhecimento e numa série de doenças neoplásicas e degenerativas, patologia cardiovascular, doenças neurodegenerativas e *diabetes mellitus*.

Para se protegerem do efeito deletério do excesso de ROS, as células possuem um sistema de defesa que actua em duas linhas distintas. Uma actua como desintoxicante do agente antes que ele cause lesão (glutationa reduzida – GSH; superóxido dismutase – SOD; catalase; glutaciona peroxidase – GSHpx; e vitamina E), enquanto que a outra repara a lesão após ter ocorrido (ácido ascórbico, glutaciona redutase – GR). Com excepção da vitamina E, um antioxidante estrutural da membrana, a maioria dos outros agentes encontra-se em meio intracelular (Ferreira e Matsubara, 1997).

---

<sup>1</sup> Reacção química que ocorre quando um protão (H<sup>+</sup>) se liga a um átomo, molécula ou ião; o produto desta reacção designa-se conjugado ácido do reagente inicial.

<sup>2</sup> Introdução irreversível de um ou mais grupos nitro (NO<sub>2</sub>) numa molécula orgânica; o grupo nitro pode reagir com um carbono para formar um nitrocomposto (alifático ou aromático), um oxigénio para formar um éster nitrado ou um nitrogénio para obter compostos N-nitro.



Em condições normais, a quantidade de oxidantes formados é contrabalançada pela sua neutralização por anti-oxidantes (Touyz, 2004). No entanto, do desequilíbrio entre pró e anti-oxidantes resulta em stresse oxidativo, que ocorre quando a concentração de ROS e RNS atingem um determinado limiar, deixando as defesas anti-oxidantes de serem suficientes (Pieczenik e Neustadt, 2007). Deste modo, o stresse oxidativo é um fenómeno complexo que tem a interferência de diversos factores e é causado por uma insuficiente capacidade de neutralizar os intermediários reactivos que resultam da produção de ROS (Agrawal et al., 2008).

No envelhecimento verifica-se que o aumento da produção de ROS, não se neutraliza pelas defesas antioxidantes, o que conduz a um aumento de stresse oxidativo, que por sua vez tem um importante papel promotor da resposta inflamatória.

As consequências do aumento da resposta inflamatória nos idosos variam mediante o tipo de tecidos e órgãos envolvidos. As ROS promovem, segundo alguns autores, aterosclerose e podem conduzir a lesão renovascular e a patologias cardiovasculares (Touyz, 2004;Kondo et al., 2009). Entre outros, este facto permite compreender a associação entre o aumento de ROS e a hipertensão, identificada já em 1994 por Bauer e Gergel (1994) e confirmada posteriormente por vários estudos, como o de Touyz (2004).

Contudo, num estudo de Pechanova e Simko (2009) verifica-se que a administração crónica de antioxidantes não cursa com a regularização da tensão arterial, possivelmente porque o efeito dos antioxidantes varia dependendo se o tratamento é de curta ou longa duração (Pechanova e Simko, 2009). Conforme anteriormente abordado, a produção de ROS nem sempre é prejudicial, e sabendo-se que estimula as defesas antioxidantes que podem estar diminuídas no idoso, compreende-se que a administração recente de agentes antioxidantes pudesse ser benéfica. No entanto, ao longo do tempo os antioxidantes reduzem a produção de

ROS, o que diminui a activação do NF-kB, resultando em diminuição da síntese e actividade de NO, o que volta a desequilibrar o sistema (Pechanova e Simko, 2009).

A produção de ROS possui ainda um papel significativo na perda de neurónios associada a diferentes distúrbios neurológicos, como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (Donini et al., 2007).

A doença de Alzheimer e acidentes vasculares cerebrais, duas das principais causas de demência relacionadas com a idade, têm como factor patogénico a hipoperfusão crónica, a qual parece induzir stress oxidativo (Aliev et al., 2009).

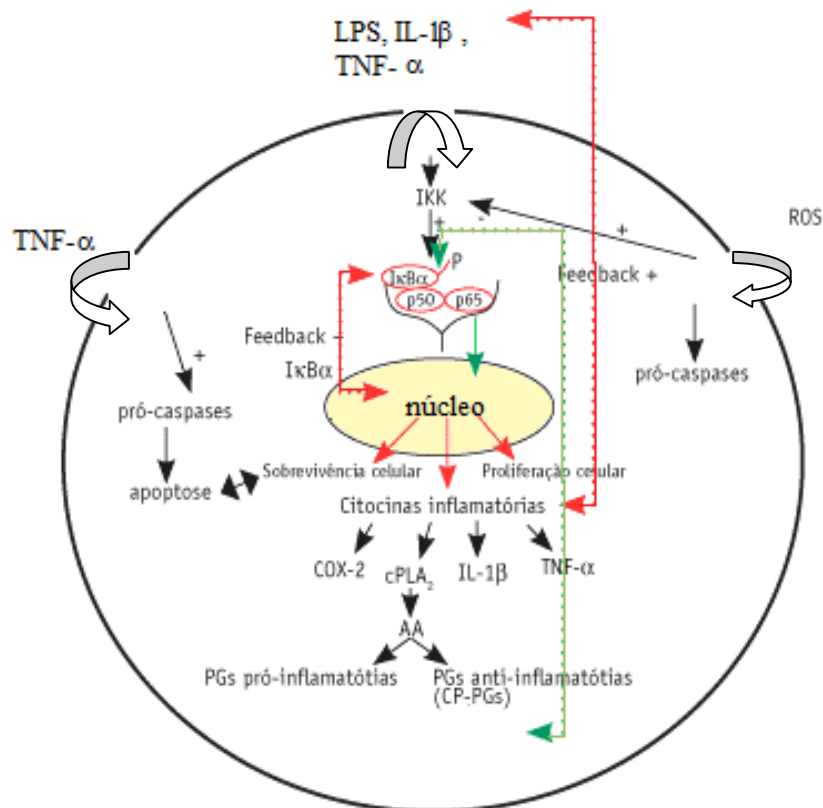


Figura 11 – Interação entre as ROS, citocinas inflamatórias e receptores de morte celular. As ROS, assim como as citocinas inflamatórias, activam o IKK que dá início à cascata de NF-kB, levando a célula a três possibilidades: sobrevivência celular, produção de citocinas inflamatórias e proliferação celular. Podem também activar pró-caspases, assim como os receptores extracelulares de morte, levando a célula à apoptose. A produção de citocinas inflamatórias pelo NF-kB liberta cPLA2, que tem a função de hidrolisar o ácido araquidónico dos fosfolípidos da membrana que, por sua vez, podem ser sintetizados por diferentes vias (COX, LOX e EPOX) em prostaglandinas (Adaptado de Filippin et al., 2008).

A associação das ROS com a doença de Alzheimer foi confirmada por Yatin e seus colaboradores (2000) ao declararem que a neurotoxicidade causada pelo péptido amilóide  $\beta$  se deve à presença de radicais livres (Yatin et al., 2000).

Sabe-se ainda que as ROS podem contribuir para o processo de apoptose através da activação das caspases, quer por via intra como extracelular e às consequências inerentes a este processo (Figura 11) (Filippin et al., 2008).

#### *b) Leptina*

A leptina é uma hormona anorexígena libertada por adipócitos diferenciados, o que justifica a sua actuação como um indicador endócrino de massa gorda. Actua nos centros da fome e da saciedade, tanto por acção sobre receptores hipotalâmicos como periféricos (Yukawa et al., 2008).

Esta hormona que controla o metabolismo e função endócrina, tem também um forte efeito pró-inflamatório em várias células e tecidos por promover a secreção de ROS através de mecanismos directos e indirectos. Sabendo-se que em idosos o aporte calórico normalmente é reduzido e o efeito pró-inflamatorio está presente, acredita-se que os níveis de leptina deverão aumentar com a idade (Agrawal et al., 2008).

Segundo Agrawal et al. (2008), a concentração plasmática de leptina não é influenciada pelo envelhecimento saudável, por indivíduos não obesos e na relação com o género observa-se um aumento da concentração no sexo feminino, independentemente da idade (Agrawal et al., 2008).

Acima de tudo, os dados mostram uma correlação entre leptina, stresse oxidativo e envelhecimento (Agrawal et al., 2008).

Sabe-se ainda que esta hormona influencia a regulação do peso corporal, que está frequentemente diminuído nos idosos, o que se irá abordar posteriormente (Yukawa et al., 2008).

*c) Prostaglandina E2 (PGE2)*

A regulação da produção de prostaglandinas, sobretudo as pró-inflamatórias como a prostaglandina E2 (PGE2), está implicada em muitas das condições relacionadas com o envelhecimento, como a patologia cardiovascular, doença de Alzheimer e *diabetes mellitus* tipo 2, bem como com doenças infecciosas e oncológicas. Muitos destes efeitos deletérios devem-se ao excesso de produção de PGE2 pelos macrófagos, os quais são uma importante fonte de mediadores inflamatórios (Meydani e Wu, 2007). Apesar de as consequências do aumento da produção de PGE2 não dependerem muito do tipo de tecidos afectados, a compreensão da regulação da síntese PGE2 pelos macrófagos pode ajudar a elucidar o processo subjacente de várias doenças relacionados com a idade. Além disso, a inibição da PGE2 pode ser explorada como potencial prevenção de patologias e estratégia terapêutica (Meydani e Wu, 2007).

Alguns trabalhos que surgiram no envelhecimento e na sua associação à modificação da função imunitária e inflamatória verificaram que o aumento da expressão da COX-2, com consequente aumento da produção de PGE2, é um factor crítico. Meydani e Wu (2008) referem que as células de ratos idosos têm aumento significativo dos níveis de produção de PGE2 comparativamente a ratos jovens, uma consequência do aumento da expressão de COX-2. Além disso, o excesso de PGE2 pode ter outros efeitos prejudiciais, como supressão da função de células T, resultando numa maior susceptibilidade a doenças (Meydani e Wu, 2008).

Sabe-se ainda que certos componentes da alimentação, como antioxidantes, são referidos como possuindo a capacidade de reduzir o aumento da actividade da COX 2 e produção de PGE2 (Meydani e Wu, 2008).

*d) Cortisol*

Apesar de ser conhecido o aumento dos níveis sanguíneos de cortisol associados à idade, aumento esse que intervém na activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal através de agentes stressantes não específicos, Giunta S (2008) descreve como a activação deste eixo, longe de ser inespecífica, constitui a principal resposta específica e o contrabalanço para inflamação / anti-inflamação. Além disso, menciona o conhecido paradoxo da imunosenescência, isto é, a coexistência da inflamação e imunodeficiência (Giunta S, 2008).

Desta forma, a anti-inflamação, principalmente exercida pelo cortisol, com a idade pode tornar-se a causa do acentuado declínio das funções imunológicas, que coexiste com o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que por fim tem um impacto negativo no metabolismo, densidade óssea, força, tolerância ao exercício, sistema vascular, função cognitiva, e bem-estar físico e psíquico. Assim, a inflamação e anti-inflamação juntas determinam muitas das progressivas mudanças fisiopatológicas que se caracterizam pelo “fenótipo de envelhecimento”, e a luta para manter a robustez acaba em fragilidade (Giunta S, 2008).

*e) Estrogénios*

A relação dos estrogénios com o envelhecimento prende-se sobretudo na sua relação com a patologia cardiovascular. Esta hormona assume diversos papéis na imunodelação, podendo ter um efeito pró- e anti-inflamatório, dependendo de diversos factores como o tipo

de células alvo, o órgão atingido e seu microambiente, a própria concentração de estrogénios e a variabilidade de expressão dos seus receptores (Xing et al., 2009).

De acordo com Xing et al. (2009), os estrogénios têm um efeito anti-inflamatório e vasoprotector quando administrados a mulheres jovens, o qual parece ser convertido num efeito pró-inflamatório e lesivo para os vasos em indivíduos idosos, particularmente aqueles que tiveram livre aporte hormonal por longos períodos. O efeito vasoprotector dos estrogénios pode ser evidenciado pela menor incidência de doença cardiovascular em mulheres, a qual aumenta na pós-menopausa, quando o efeito protector das hormonas referidas deixa de ser notório (Figura 12) (Xing et al., 2009).

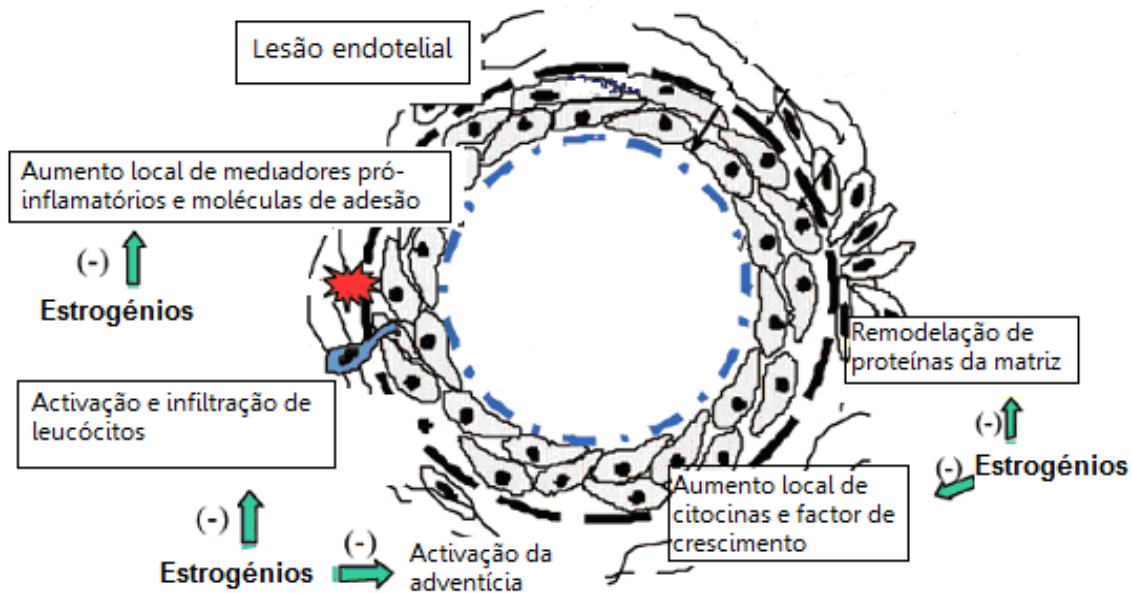


Figura 12 – Esquema simplificado da resposta celular à lesão do lúmen vascular (Adaptado de Xing et al., 2009).

#### *f) Citocinas pró-inflamatórias*

Um dos maiores desafios dos estudos de imunogerontologia é separar a influência de distúrbios patológicos, de processos fisiológicos do envelhecimento (envelhecimento saudável e sem patologia), motivo pelo qual se criou, em 1984, o protocolo SENIEUR

(Ligthart et al., 1984), que estabelece critérios rígidos para os estudos de envelhecimento em humanos. No entanto, é questionável esta separação, pois a imunosenescência caracteriza-se por mudanças contínuas, que à partida acontecem em todo o envelhecimento e que parecem estar associadas paralelamente a patologias do idoso (Bruunsgaard et al., 2001).

A lesão tecidual que se associa com traumatismos graves, queimaduras, invasão por microorganismos e outros tipos de agressão representa um risco para a integridade física e determina respostas locais e sistémicas que visam a manutenção da homeostasia e a sobrevivência do organismo; pode significar infecção se no local existe colonização e proliferação bacteriana, viral ou fúngica. A resposta inflamatória habitualmente destrói, enfraquece ou barra o agente lesivo, bem como propicia a reconstituição e cura do tecido atingido (Bruunsgaard et al., 2001).

Classicamente, a resposta inflamatória evolui em duas fases: na fase inicial há predomínio da circulação inadequada, metabolismo anaeróbio e acidose; na fase seguinte as alterações ocorrem por aumento da secreção e actividade de citocinas, catecolaminas, corticosteróides e hormona do crescimento, com hiperinsulinemia. Na inflamação grave, o hipotálamo recebe sinais neuronais aferentes, transmitindo estímulos como dor, hipoxia, hipotensão, medo e ansiedade (Bruunsgaard et al., 2001).

Na sequência de uma lesão tecidual, as citocinas iniciam e regulam uma resposta de fase aguda, a qual actua de imediato a nível local e sistémico (Suffredini et al., 1999). Esta cascata tem como objectivo isolar e anular os agentes patogénicos se activar a reparação tecidual, de forma a facilitar o retorno à homeostasia. A IL-1 e o TNF- $\alpha$  são dos principais mediadores da resposta de fase aguda, induzindo uma segunda onda de citocinas que inclui a IL-6 e quimiocinas. A IL-6 actua quer como uma citocina pró-inflamatória, como anti-inflamatória, sendo considerada imunoreguladora com importante papel no controlo da resposta

inflamatória local e sistêmica, e as quimiocinas regulam o influxo de leucócitos no local da inflamação (Bruunsgaard et al., 2001).

A actividade do TNF- $\alpha$  e da IL-1 pode ser inibida por antagonistas naturais, tais como antagonista dos receptores de IL-1 (IL-1Ra) e receptor solúvel de TNF (sTNFR), como por citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-13. A relação entre os mediadores pró e anti-inflamatórios vai determinar a resposta celular, nomeadamente na tumorigénese (Figura 13).

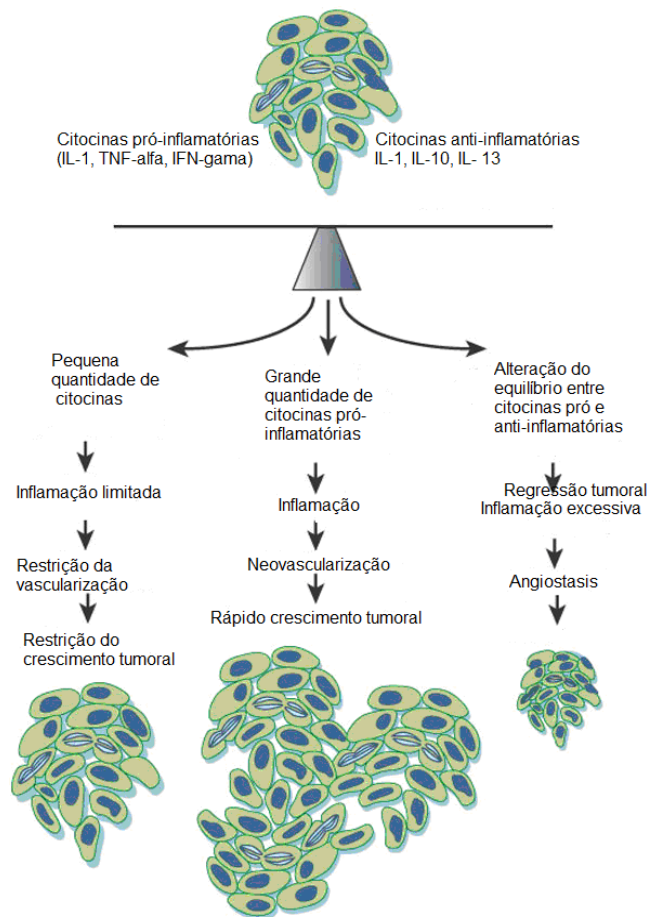


Figura 13 – Relação das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na resposta tumoral (Adaptado de <http://www.nutritionaloncology.org/>).



O envelhecimento está associado ao aumento dos níveis de componentes inflamatórios circulantes no sangue, incluindo aumento das concentrações de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1Ra, sTNFR, proteínas de fase aguda (como a proteína C reactiva - PCR, e proteína amilóide A – SAA) e elevadas contagens de neutrófilos. No entanto, o aumento de parâmetros inflamatórios circulantes não é muito evidente em idosos saudáveis, estando longe dos níveis observados na infecção aguda. Assim, o envelhecimento está associado a uma actividade inflamatória crónica de base (Bruunsgaard et al., 2001).

Segundo um estudo de Cohen et al. (1997), a idade está associada com o aumento dos níveis plasmáticos de IL-6, independentemente de estados de doença ou distúrbios de envelhecimento (Cohen et al., 1997). Além disso, de acordo com Baggio et al. (1998) os níveis séricos de IL-6 são claramente superiores em idosos seleccionados aleatoriamente do que em idosos saudáveis, sugerindo que a actividade inflamatória pode ser um marcador do estado de saúde (Baggio et al., 1998). Se analisados em conjunto, estes resultados indicam que uma actividade inflamatória na população idosa é causada por uma produção desregulada de citocinas, a qual é agravada por patologias associadas à idade. Além destes, também alguns factores adquiridos, como obesidade, tabagismo e stresse, parecem aumentar os níveis de IL-6 (Yudkin et al., 2000).

Nesta sequência, é reconhecido o papel das citocinas em vários tecidos e órgãos, como fígado, osso, músculo esquelético e cérebro (Figura 14). Deste modo, acredita-se que as citocinas inflamatórias tenham um papel importante na patogénese de certas doenças associadas à idade, como a doença de Alzheimer, Parkinson, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2, sarcopenia e osteoporose (Bruunsgaard et al., 2001).

Relativamente à doença de Alzheimer e de acordo com um estudo de Bruunsgaard et al. (1999) esta patologia está associada a níveis plasmáticos elevados de TNF- . No entanto,

desconhece-se se o aumento de TNF- $\alpha$  assume um papel específico na doença de Alzheimer ou se está associado a um qualquer tipo de demência (Bruunsgaard et al., 2001).

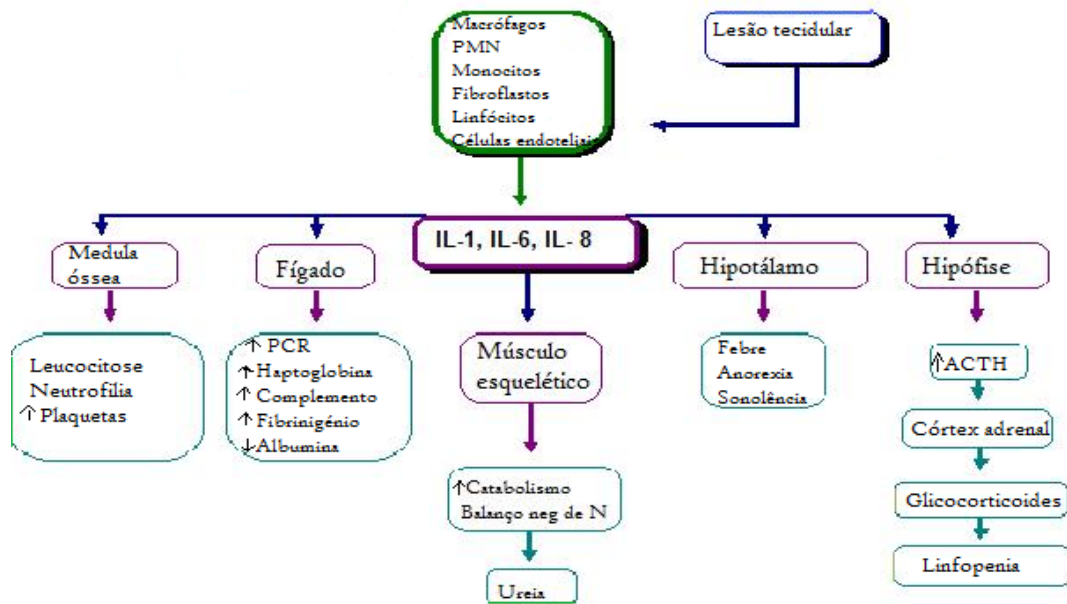


Figura 14 – Ação de citocinas inflamatórias em diferentes órgãos (Bruunsgaard et al., 2001).

Também na aterosclerose a inflamação parece ter um importante papel na patogénese. No estudo de Bruunsgaard et al. (1999) observou-se que as concentrações de TNF- $\alpha$  e PCR foram significativamente maiores em idosos com um baixo índice tornozelo-braço, um marcador de aterosclerose generalizada, em relação ao grupo que possuía um índice normal, mesmo excluindo indivíduos com doenças inflamatórias (Bruunsgaard et al., 1999). Outro estudo do mesmo autor (2000) mostrou igualmente uma concentração plasmática de TNF- $\alpha$  mais elevada no grupo com diagnóstico clínico de aterosclerose (Bruunsgaard et al. 2000).

Em 1998, Paolisso et al. (1998) constataram que concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  permitiam prever uma evolução para insensibilidade à insulina em idosos saudáveis (Paolisso et al. 1998).

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

As citocinas libertadas em resposta a doença aguda ou crónica podem induzir anorexia, estimular a lipólise e provocar sarcopenia. Deste modo, certos estados de doença estão relacionados com perda rápida e involuntária de peso. Como a IL-1 e TNF- $\alpha$  estimulam a secreção de leptina pelo tecido adiposo, é plausível que o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias contribua para a perda de peso involuntária em idosos, tanto por mecanismos dependentes como independentes de leptina (Miller e Wolfe, 2008).

Vários estudos epidemiológicos indicam claramente que uma actividade inflamatória persistente no indivíduo idoso está relacionada com um aumento da susceptibilidade para patologias associadas à idade e aumento do risco de mortalidade (Figura 15).

Perante o exposto verifica-se que a resposta inflamatória, que se encontra aumentada nos idosos, sendo um mediador de diversas doenças próprias do envelhecimento, permite justificar a relação entre inflamação e envelhecimento.

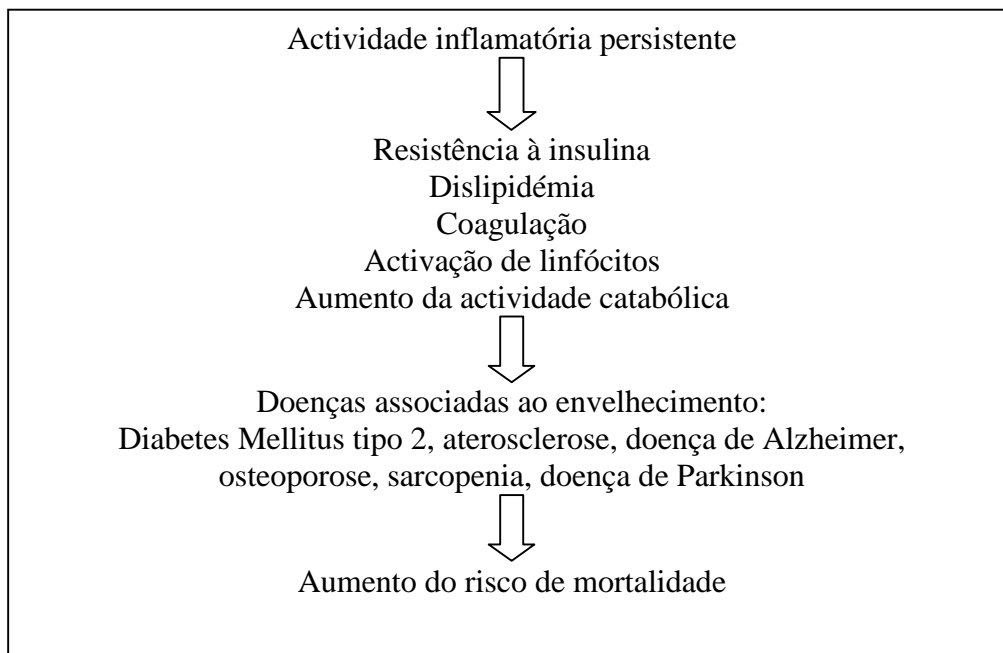


Figura 15 – Efeitos da actividade crónica de baixo grau, no envelhecimento (Adaptada de Bruunsgaard et al., 2001)

## **A influência da nutrição na resposta inflamatória do idoso**

A resposta do sistema imunoinflamatório, como já referido, modifica-se com a idade (Chin et al., 2000).

O sistema imunitário pode dividir-se na vertente inata, que inclui o sistema do complemento, células *natural killer* e fagócitos, e na vertente específica. A vertente específica do sistema imunitário envolve mediadores celulares e mediadores humorais (Wardwell, 2008). Ambas as componentes se alteram com o envelhecimento quer pela adaptabilidade de células T, quer pela função efectora de células como as *natural killer*. Sabe-se especialmente que a proliferação de células T em mitogénios policlonais e patogénios específicos diminui com a idade. As implicações clínicas da imunosenescência são muitas e incluem uma resposta pobre à vacinação, perda progressiva na capacidade de reconhecer antígenos estranhos, aumento de autoanticorpos e aumento da susceptibilidade de infecções e doenças crónicas (Wardwell, 2008).

Com o envelhecimento, o aporte nutricional em geral é pobre, e esta modificação a nível da nutrição parece ter interferência nas modificações do sistema imunitário do idoso. Segundo um estudo de Mazari e Lesourd (1998) que compara o idoso saudável e o jovem saudável, as carências nutricionais estão associadas a diminuição das funções das células T em idosos, sugerindo que algumas mudanças na resposta imune que têm sido atribuídas ao envelhecimento possam, afinal, estar relacionadas com a nutrição (Mazari e Lesourd, 1998). No entanto, os efeitos do déficite de nutrientes individuais específicos na função imune não são geralmente conhecidos (Wardwell, 2008).

Nesta sequência, sabe-se que a dieta fornece uma variedade de nutrientes e componentes bio-activos não nutritivos que modulam os processos inflamatório e imunomodulador pela

carga antigénica adstrita à alimentação diária, havendo dados epidemiológicos que sugerem que os padrões alimentares afectam fortemente processos inflamatórios (Watzl, 2008).

Já tendo sido mencionado o papel do stresse oxidativo na resposta inflamatória e no envelhecimento, compreende-se o benefício de dietas compostas essencialmente por alimentos ricos em agentes anti-oxidantes. Os principais anti-oxidantes encontrados na dieta são: vitamina C, vitamina E,  $\beta$ -caroteno (precursor da vitamina A), flavonóides, selénio, zinco e cobre.

Relativamente à ingestão de fruta, produtos hortícolas e trigo, reconhece-se que está inversamente associada ao risco de inflamação, ou seja, o aumento do seu consumo inibe a resposta inflamatória. Dos compostos bio-activos presentes nos alimentos vegetais que parecem modular a resposta inflamatória e imunológica salientam-se os carotenoides e flavonoides (Watzl, 2008).

Por sua vez, o aporte de selénio, ácidos gordos  $\omega$ -3, sódio e vitamina A pela dieta ou através de suplementos tem sido igualmente associado à indução de resposta proliferativa de linfócitos T *in vitro*. Quantidades reduzidas de selénio e ácidos gordos  $\omega$ -3, e elevadas de vitamina A devem ser investigadas na sua influência sobre a função imunitária global de pessoas idosas (Wardwell, 2008).

## **A nutrição no idoso**

Actualmente um peso corporal saudável é o principal foco das orientações e recomendações para melhorar a qualidade de vida e diminuir os riscos para a saúde, facto que, associado ao progressivo aumento da prevalência de obesidade nas populações em todas as faixas etárias, justifica a ênfase dada à necessidade de perda de peso. No entanto, a regulação

do peso corporal resulta de uma complexa interacção entre o apetite e a ingestão alimentar, bem como o gasto ou não de energia, daí que as últimas recomendações apontem para a necessidade de equilibrar as calorias ingeridas com as gastas, motivo pelo qual se tem valorizado a relação da dieta com o exercício físico (Miller e Wolfe, 2008).

A nutrição é um processo vital e complexo e assume um papel ainda mais relevante no envelhecimento. Por um lado, as necessidades energéticas diminuem com a idade em consequência de um baixo metabolismo, daí que os indivíduos mais velhos necessitem de menos calorias que os mais jovens, sobretudo se houver pouca actividade física (Baker, 2007). No entanto, este processo complica-se pelo facto de as pessoas idosas necessitarem de alimentos mais ricos em nutrientes para assegurar um aporte nutricional adequado pois, paralelamente à obesidade, os estados de desnutrição e caquexia são frequentes (Baker, 2007, Van Kan et al., 2008).

### **Desnutrição**

A desnutrição, que ocorre quando há um balanço negativo entre o aporte nutricional e o desgaste energético, pode traduzir anos de malnutrição subclínica, possivelmente intercalados por épocas de abuso nutricional, características que podem ser consequentes a negligência, demência ou outros processos degenerativos (Baker, 2007; Van Kan et al., 2008). Manifesta-se pela diminuição da massa gorda e, em menor escala, diminuição da massa magra, sendo uma situação tratável através de uma correcta dieta alimentar (Hubbard et al., 2008).

### **Caquexia**

Por sua vez a *caquexia*, cujo termo deriva do grego *kakos*, que significa mau, e *hexis*, que significa condição, é uma doença relacionada com o catabolismo e mediada por uma inflamação crónica subjacente. As suas manifestações clínicas incluem anorexia, astenia,

saciedade precoce e alterações da composição corporal, tais como perda de peso, depleção adiposa e atrofia muscular (Van Kan et al., 2008; Hubbard et al., 2008).

Sendo conhecida a relação entre a inflamação e perda de peso, torna-se necessário perceber quais os factores intervenientes nesta relação, como por exemplo o aumento da expressão de leptina, resistência à insulina ou mudanças na actividade da lipase, que apresentam uma via final comum de anorexia, lipólise<sup>3</sup> e proteólise<sup>4</sup>. Verifica-se simultaneamente uma associação ao aumento de citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Perante isto, reconhece-se que o tratamento da caquexia recai sobre três pilares principais: nutrição e exercício físico, redução da inflamação e catabolismo e, finalmente, agentes anabolizantes (Van Kan et al., 2008).

O facto de a caquexia ser frequentemente observada em idosos e ser mediada por inflamação crónica permite que seja considerada um factor que relaciona a inflamação com o envelhecimento (Hubbard et al., 2008).

### **Perda de peso e alterações da composição corporal**

Conforme anteriormente referido, o envelhecimento, frequentemente acompanhado por perda de peso, está também associado a um notável número de mudanças na composição corporal, incluindo redução da massa magra e aumento da massa gorda. Deste modo, é importante compreender a fisiologia da regulação do peso corporal em idosos para distinguir o envelhecimento normal das variações de peso patológicas associadas a doença subjacente (Yukawa et al., 2008; Miller e Wolfe, 2008).

No que diz respeito à perda de peso, existem vários estudos mencionados por Yukawa et al. (2008) que mostram anormalidade na regulação do peso corporal em idosos, o que não se

---

<sup>3</sup> Diminuição da massa gorda.

<sup>4</sup> Diminuição da massa magra.

observa em jovens, após um breve período de redução alimentar. Esta alteração torna-se preocupante porque a perda de peso involuntária e repentina, além de poder ser indicativa de doença subjacente, é um problema associado a resultados adversos tais como má cicatrização de feridas e infecções, havendo mesmo quem afirme que, em idosos, prenuncia institucionalização e morte (Yukawa et al., 2008; Miller e Wolfe 2008; Hubbard et al., 2008).

Apesar da perda de peso por carências nutricionais ter este efeito prejudicial, o mesmo não acontece nas situações em que apenas há discreta diminuição da ingestão de calorias. Nesta sequência cita-se Contestabile (2009), que defende que uma restrição calórica prolongada combate o envelhecimento e prolonga a esperança média de vida, havendo pesquisas recentes que forneceram informações sólidas no conceito de que a limitação da ingestão de calorias retarda o envelhecimento cerebral e parece prevenir o aparecimento de doenças neurodegenerativas associadas à idade (Contestabile, 2009).

Inclusivamente, de acordo com o *NIA Workshop on Inflammation, Inflammatory Mediators, and Aging* (Li et al., 2005), uma redução de 30 a 50% da ingestão calórica, sem evidências de desnutrição, é a única intervenção dietética que demonstrou aumentar a esperança média de vida e prevenir ou atrasar as alterações fisiopatológicas associadas à idade, em diversas espécies de mamíferos (Li et al., 2005). Os estudos nesta área, iniciaram-se em 1935 e Mehta e Roth (2009) referem que, apesar do stresse ser um dos principais motores do processo de envelhecimento, a restrição calórica é o único factor modificável com comprovado efeito no aumento da longevidade e na manutenção de características associadas aos jovens. Destas características salientam-se uma função imunológica eficaz e o aumento dos níveis de actividade física e mental (Mehta e Roth, 2009). Além disso, de acordo com Weindruch (1995), existem estudos que apoiam a hipótese de que a restrição calórica contribui indirectamente para retardar o envelhecimento.



Quanto à diminuição da massa magra, ocorre principalmente como resultado da perda de músculo esquelético e, de acordo com Evans e Cyr-Campbell (1997), decai cerca de 15% entre a terceira e oitava décadas de vida em indivíduos sedentários (Evans e Cyr-Campbell, 1997). O envelhecimento muscular pode causar dano oxidativo no DNA, lípidos e proteínas, alterações que estão associadas a atrofia, perda do número de fibras e redução da força muscular (Jensen, 2008). A esta perda progressiva de massa e força muscular associada ao envelhecimento designa-se sarcopenia, do Grego "pobreza de carne" é a perda degenerativa de massa e força nos músculos com o envelhecimento, uma importante causa de morbidade e factor de risco para quedas com interferência na fragilidade e incapacidade dos idosos (Marcell, 2003; Robinson et al., 2008). Atinge cerca de 1/3 das mulheres e 2/3 dos homens com mais de 60 anos, havendo perda progressiva de aproximadamente 1-2% de massa muscular por ano, após os 50 anos (Jensen, 2008). As perdas de massa muscular contribuem para a diminuição da taxa metabólica basal, força muscular e níveis de actividade, que por sua vez são a causa de diminuição das necessidades energéticas em idosos. Acredita-se que a redução da força muscular em idosos é a causa principal da elevada incapacidade funcional que atinge esta faixa etária e, conseqüentemente, um factor de peso na necessidade de institucionalização (Marcell, 2003; Robinson et al., 2008).

A sarcopenia tem uma patogénese multifactorial como: diminuição do aporte proteico, anorexia, declínio da actividade física, apoptose, inflamação e alterações hormonais (Figura16) (Jensen, 2008). Além destes, e como referido no *Framingham Heart Study* (Payette et al., 2003), também níveis celulares elevados de IL-6 têm efeito prenunciador de sarcopenia, particularmente em mulheres (Payette et al., 2003).

Apesar da importância óbvia da sarcopenia em termos de saúde pública, o papel da dieta e do estado nutricional na sua etiologia é ainda pouco conhecido. No entanto, sendo a dieta um

factor modificável, é importante saber mais sobre a sua função no desenvolvimento da sarcopenia.

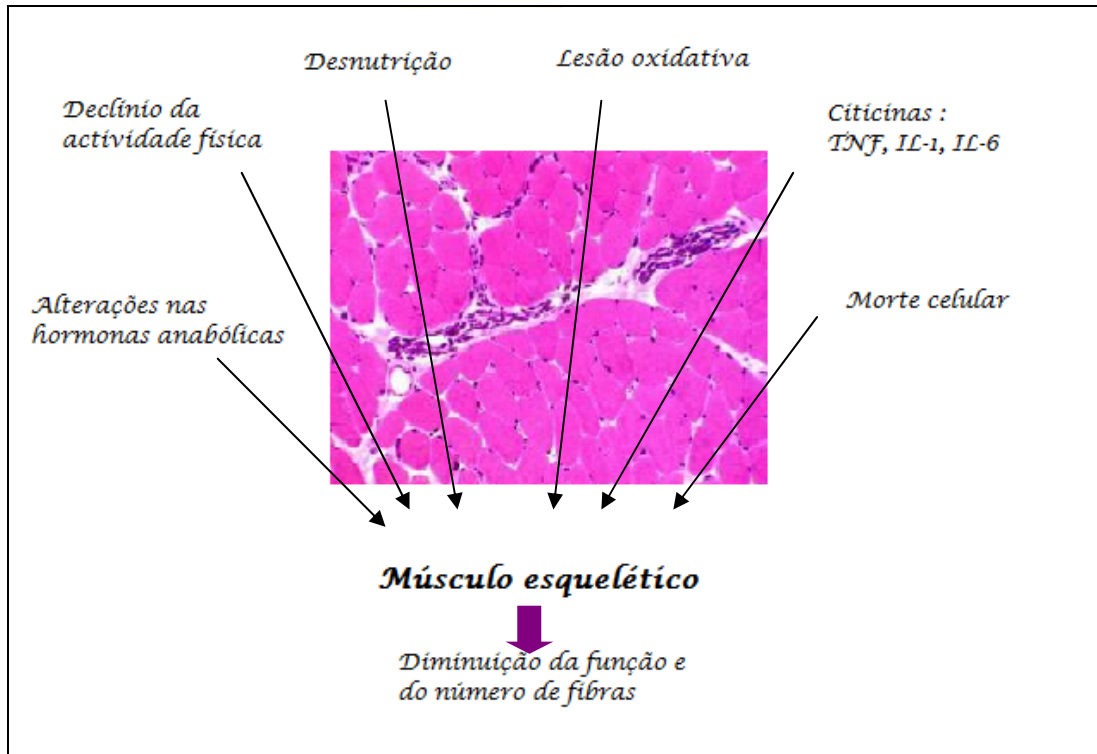


Figura 16 – Patogénese multifactorial da sarcopenia (adaptado de Jensen, 2008)

Os estudos recentes que surgem neste sentido, apesar de evocarem um número limitado de nutrientes, permitem tirar algumas elações, entre elas que a ingestão proteica insuficiente, muito frequente em idosos, resulta em sarcopenia (Robinson et al., 2008). Contudo, não se verifica que a administração de suplementos de proteínas influencie a função muscular (Fujita e Volpi, 2004).

No que diz respeito a micronutrientes, Semba (2006) refere que baixas concentrações de carotenoides, folato, zinco, selénio e vitaminas A, D, E, B6 e B12, são um factor de risco independente da debilidade em idosos (Semba et al., 2006). Destes salienta-se a influência da vitamina D, cujo benefício foi observado também nos estudos de Bischoff-Ferrari (2004), onde se verificou que concentrações mais elevadas desta vitamina estão associadas a uma

melhor função músculo-esquelética dos membros inferiores em indivíduos de idade igual ou superior a 60 anos, e conseqüentemente a uma redução de 20% do risco de quedas (Bischoff-Ferrari et al., 2004).

Possivelmente devido à ação anti-inflamatória dos ácidos gordos  $\omega$ -3 presentes no peixe, a ingestão deste alimento revelou-se também benéfica na prevenção de sarcopenia (Robinson et al., 2008).

Estando o stresse oxidativo envolvido na patogênese da sarcopenia, os antioxidantes assumem um papel de crescente interesse no desenvolvimento da referida patologia (Robinson et al., 2008). Neste contexto surgiram vários estudos, nomeadamente a avaliação da produção de radicais livres no músculo esquelético, suplementos de antioxidantes com intenção de retardar a sarcopenia, utilização de modelos animais geneticamente modificados e determinação da influencia da restrição calórica sobre o stresse oxidativo em músculos esqueléticos específicos (Weindruch, 1995).

Apesar de numa primeira abordagem se poderem confundir, as diferenças entre sarcopenia e caquexia são claras. O apetite e peso corporal estão diminuídos em situações de caquexia mas não sofrem alterações na sarcopenia, contrariamente às citocinas que aumentam na caquexia, desconhecendo-se o seu papel na sarcopenia. A massa gorda livre está diminuída em ambas as situações, apesar dessa diminuição ser mais acentuada na caquexia. Relativamente a doenças inflamatórias, estão presentes apenas na caquexia (Tabela 1) (Jensen, 2008).

Como anteriormente referido, além da redução de massa magra as mudanças na composição corporal que advêm com o envelhecimento incluem o aumento da massa gorda. Perante isto, acredita-se que a redução das necessidades energéticas que ocorre no idoso não

está aliada a um apropriado declínio do consumo energético, obtendo como resultado final o aumento do conteúdo de gordura corporal (Evans e Cyr-Campbell, 1997).

Tabela 1 – Diferenças entre Sarcopenia e Caquexia (Adaptado de Jensen, 2008).

	<b>Sarcopenia</b>	<b>Caquexia</b>
Apetite	Não afectado	Suprimido
Peso corporal	Pode permanecer normal	Diminuído
Massa gorda livre	Diminuído	Muito diminuído
Albumina plasmática	Normal	Reduzida
Citocinas	(poucos estudos)	Aumentado
Doenças inflamatórias	Não presentes	Presentes

O envelhecimento está bastante associado ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), facto que não se deve apenas ao acréscimo de massa gorda, mas também à diminuição da estatura que vai ocorrendo com o passar dos anos. Ou seja, segundo Van Kan et al. (2008), com o envelhecimento há perda cumulativa de 3 cm nos homens e 5 cm nas mulheres na faixa etária dos 30 aos 70 anos, valores que sobem para 5 cm em homens e 8 cm em mulheres com mais de 80 anos. Esta modificação da altura induz um falso aumento do IMC de 1,5 Kg/m<sup>2</sup> em homens e 2,5 Kg/m<sup>2</sup> em mulheres (Van Kan et al., 2008).

A obesidade, caracterizada por um IMC igual ou superior a aproximadamente 30 Kg/m<sup>2</sup>, é um factor de risco para muitas doenças, entre elas as cardiovasculares, o que justifica a sua associação a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade (Van Kan et al., 2008).

### **Papel das hormonas na regulação do peso corporal**

Sendo o peso corporal um factor inequivocamente associado ao envelhecimento, justifica-se o estudo dos seus mecanismos fisiológicos. Entre alguns dos factores já descritos, e outros em fase de investigação, salienta-se o papel das hormonas na sua regulação.

Neste sentido, a descoberta de hormonas intestinais que regulam o balanço energético tem despertado grande interesse na comunidade científica. Algumas destas hormonas modulam o apetite e saciedade, agindo sobre o hipotálamo ou núcleo do trato solitário no tronco cerebral. Em geral, os sinais endócrinos gerados no intestino possuem, directa ou indirectamente através do sistema nervoso autónomo, efeitos anorexiantes (Crespo et al., 2009). Assim, o estado nutricional pode ter interferência das hormonas associadas à regulação do apetite, particularmente a grelina, que estimula a fome; a leptina, que promove a saciedade; e a adiponectina, com efeito na resposta à insulina (Figura 17) (Carlson et al., 2009).

A grelina é uma hormona gástrica que tem sido consistentemente associada ao início da ingestão de alimentos, sendo considerada o principal estimulante de apetite tanto em modelos animais como humanos (Crespo et al., 2009).

O efeito da grelina sobre o apetite foi estudado por Hotta et al. (2009), tendo estes autores verificado diminuição dos sintomas de desconforto gastrointestinal e aumento da sensação de fome e da ingestão diária de calorias, com conseqüente aumento dos níveis séricos de proteínas totais e triglicérides séricos, após infusão de grelina, 12-36% superior ao habitual (Hotta et al., 2009).

Além de estimular o apetite e o balanço energético, esta hormona possui outros efeitos, nomeadamente: estimulação da secreção da hormona do crescimento, ACTH e prolactina; modulação da função do pâncreas endócrino; inibição do eixo hipófise-gonadal e acção cardiovascular. Apesar do controlo da secreção de grelina não estar bem estabelecido, reconhece-se que a nutrição é um importante regulador (Cordido et al., 2009).

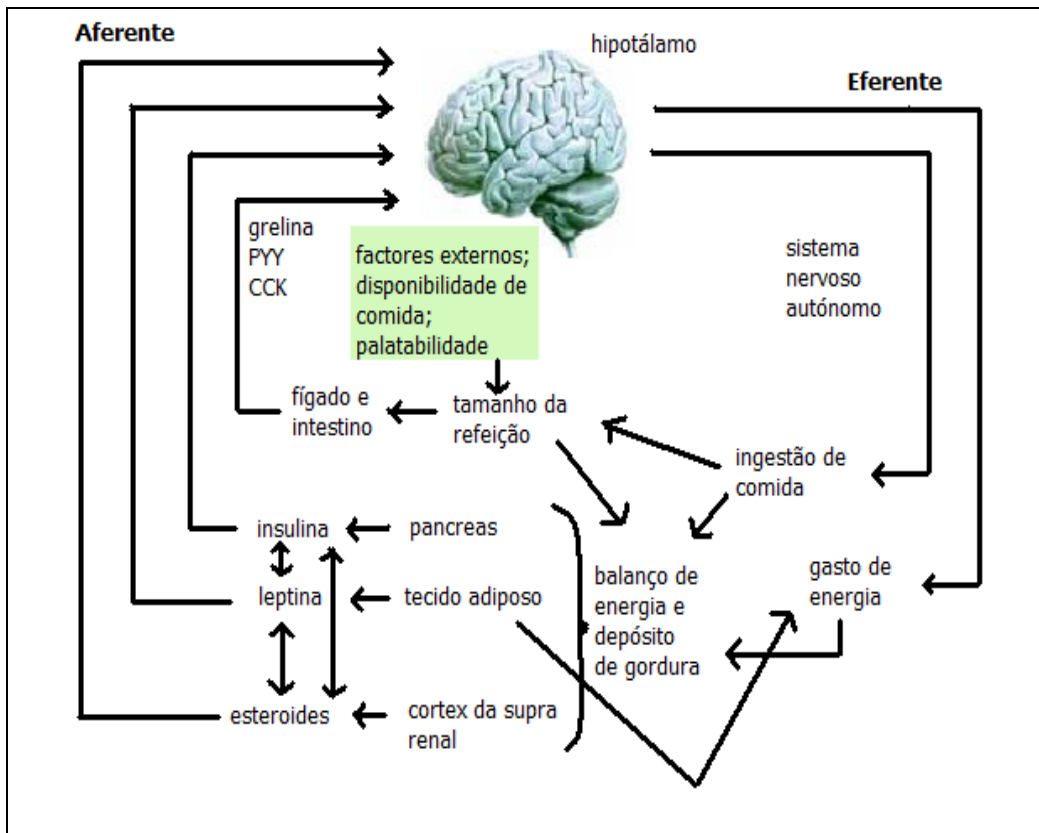


Figura 17 – Regulação do apetite por mecanismos retroativos (Adaptado de Lopes e Egan, 2006).

Pelo acima postulado, tem-se explorado a hipótese que antagonistas do receptor da grelina possam ser usados como agentes anti-obesidade, bloqueando o sinal de apetite do trato gastrointestinal para o cérebro. Além disto, agonistas inversos do receptor da hormona podem bloquear a actividade do receptor constitutivo, elevando o limiar de fome entre as refeições (Cordido et al., 2009).

A leptina, uma hormona anorexígena acima mencionada, tem efeito a nível cerebral na supressão do apetite, redução da ingestão alimentar e aumento da termogénese, provavelmente por inibição da síntese e libertação do neuropeptídeo Y hipotalâmico (Hubbard et al., 2008; Yukawa et al., 2008).

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

A maioria das pessoas obesas apresenta resistência à leptina, com altas concentrações desta hormona de acordo com a sua elevada massa gorda. Contudo, a leptina plasmática não se associa a maior apetite e menor gasto energético destes pacientes (Hubbard et al., 2008).

Os estudos que mencionam os efeitos do envelhecimento sobre a concentração de leptina plasmática, apesar de serem escassos e na sua maioria excluïrem os mais idosos, mostraram maiores concentrações plasmáticas de leptina em proporção a maior massa de gordura, menores concentrações de leptina com idade avançada e baixa relação entre leptina e gordura corporal em indivíduos de meia-idade e idosos. A leptina é significativamente menor em pacientes caquéticos com cancro e insuficiência cardíaca do que naqueles sem estas patologias, mesmo após correcção do peso corporal (Hubbard et al., 2008).

A síntese de leptina é também estimulada por algumas citocinas inflamatórias como IL-1 e TNF- $\alpha$  as quais, tal como referido anteriormente, podem estar aumentadas em situações de perda de peso involuntária e envelhecimento (Yukawa et al., 2008).

A adiponectina é uma hormona produzida exclusivamente pelo adipócito durante a sua diferenciação, que aumenta os seus níveis com a perda de peso; é modeladora de diversos processos, nomeadamente do metabolismo dos lípidos e da glicose (Ordovas, 2007). É considerada um agente anti-inflamatório devido à inibição de TNF- $\alpha$ , indução da activação do factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), inibição da expressão de moléculas de adesão e redução da formação de células espumosas. Deste modo, baixos níveis de adiponectina estão associados a obesidade, doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e insulinoresistência, assim como altas concentrações desta hormona podem ser identificadas em situações de dieta saudável e declínio da massa corporal (Ordovas, 2007).

### **Papel da dieta**

A importância de um estilo de vida saudável, especialmente através de uma alimentação racional e equilibrada, é bem conhecida, estando associada a uma maior longevidade com boa qualidade de vida (Ordovas, 2007).

Ordovas (2007) refere estudos que estabelecem relação entre dieta e genética, que posteriormente modulam marcadores de inflamação, os quais produzem tanto efeitos positivos como negativos, dependendo das alterações na rede de expressão genética (Ordovas, 2007).

Relativamente à dieta, tem sido estudada a sua relação com doenças próprias do envelhecimento, nomeadamente doença cardiovascular, diabetes mellitus, osteoporose, neoplasia e demência (Ordovas, 2007; Van Kan et al., 2008).

### *Doença cardiovascular*

O factor alimentar com maior interferência na doença cardiovascular é a dieta rica em gordura. No entanto, existem diversos tipos de gorduras com diferentes efeitos no sistema cardiovascular, os quais também sofrem influência da predisposição genética. Ou seja, as gorduras saturadas propiciam doença cardiovascular através, nomeadamente, do seu efeito favorecedor de aterosclerose, enquanto que as gorduras monoinsaturadas têm um efeito protector relativamente à referida doença. Além disso, o mesmo tipo de dieta pode ser prejudicial em indivíduos susceptíveis, e o mesmo não acontecer noutras pessoas (Ordovas, 2007).

Uma dieta muito estudada e reconhecida como benéfica para os problemas cardiovasculares é a Mediterrânea, caracterizada pelo alto consumo de frutas, legumes, pão, leguminosas, azeite e peixe, os quais são pobres em gorduras saturadas e ricos em gorduras monoinsaturadas e fibras (Ordovas, 2007).



*Neoplasias*

Apesar de as neoplasias não serem uma consequência inevitável do envelhecimento, dependendo da susceptibilidade individual, estes processos estão intimamente relacionados. Existem várias evidências que a maioria das causas de carcinoma são ambientais, o que significa que muitas poderiam ser prevenidas. As propostas que as situações oncológicas podem ser prevenidas e são influenciadas pela alimentação, estado nutricional, actividade física e composição corporal, já são há muito conhecidas (Van Kan et al., 2008).

A carcinogénese pode ter origem numa inflamação crónica que induza mutações genéticas, inibição da apoptose, estimulação da angiogénese e proliferação celular. O referido processo inflamatório pode ser afectado directamente por antigénios presentes na dieta, ou indirectamente através de alterações genéticas capazes de afectar a utilização dos nutrientes (Patrick, 2006).

Uma dieta rica em folato e fibras, nomeadamente através da ingestão de fruta, legumes e vegetais, parece ser protectora do cancro colo-rectal. Contrariamente, a ingestão de carne vermelha está frequentemente associada ao aumento da incidência do referido carcinoma (Van Kan et al., 2008).

Apesar de duvidoso, o efeito protector das fibras possivelmente também se verifica no carcinoma do esófago, o qual é igualmente influenciado pelos  $\beta$ -carotenos (Van Kan et al., 2008).

O hepatoma está associado à ingestão de alimentos contaminados por aflatoxinas, toxinas fúngicas que podem ser encontradas em grãos de cereais e amendoins (Van Kan et al., 2008).

A ingestão de fruta tem efeito protector nas neoplasias da boca, faringe, laringe e pulmão. Este último é também influenciado pela ingestão de carotenoides (Van Kan et al., 2008).

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

O efeito protector do leite e derivados pode ser observado relativamente aos carcinomas da vesícula e próstata (Van Kan et al., 2008).

### *Osteoporose*

A osteoporose é uma doença caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitECTURA desses tecidos, provocando fragilidade óssea e, conseqüentemente, aumento do risco de fractura. Esta patologia aumenta de incidência com a idade e pode sofrer a interferência de vários factores. Idade avançada, sexo feminino, predisposição genética, menopausa precoce, sedentarismo, alcoolismo, tabagismo, desnutrição e baixa ingestão de cálcio são alguns dos factores de risco desta patologia. No que respeita a interferências alimentares, sabe-se que o défice de vitamina D e cálcio aumentam os níveis de paratormona (do inglês *Parathyroidhormone* – PTH), a qual promove a reabsorção óssea. Além disso, a diminuição da ingestão proteica pode provocar menor concentração de IGF-1 (do inglês *Insulin-like Growth Factor-1*) e conseqüentemente redução da formação óssea; por outro lado pode estimular a secreção de citocinas inflamatórias, promovendo reabsorção óssea (Van Kan et al., 2008).

### *Demência*

A demência é uma das principais conseqüências do envelhecimento, daí que o interesse nesta área seja crescente, particularmente sobre os factores protectores e de risco. Alguns dos factores de risco independentes que têm sido associados a situações de demência, nomeadamente doença de Alzheimer, são o aumento dos níveis de homocisteína, défice de vitamina B e obesidade (Donini et al., 2007).

A vitamina B12 e o folato possuem um papel importante na síntese de DNA devido à produção de ácidos nucleicos. Em situações de défice de vitamina B6, estas substâncias

podem estar diminuídas, o que pode conduzir a baixos níveis de homocisteína. No metabolismo deste composto participam como cofactores o folato e as vitaminas B6 e B12, daí que a diminuição destas substâncias curse com o aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína (Donini et al., 2007).

De acordo com Reynish et al. (2001) baixas concentrações de vitamina B12 estão associadas a demência, disfunção neuronal e neuropatia periférica. Esta última situação verifica-se também perante défices de vitamina 6, sendo que níveis reduzidos de folato são encontrados em idosos com depressão (Reynish et al., 2001).

Outro factor de risco reconhecido para desenvolvimento de demências é a obesidade. Apesar de os estudos efectuados em idosos obesos terem resultados divergentes, o mesmo não sucede na relação a indivíduos de meia-idade, onde se verifica que a obesidade aumenta o risco de desenvolver algum tipo de demência, independentemente de outros factores de risco (Donini et al., 2007). Esta afirmação foi verificada em diversos estudos, entre eles os de Whitmer et al. (2005) e de Rosengren et al. (2005). Indivíduos obesos têm frequentemente uma resposta inflamatória elevada, sendo este um dos possíveis factores a interferir na degradação neuronal (Donini et al., 2007).

Como factores protectores de demência podem-se salientar os antioxidantes e ácidos gordos  $\omega$ -3, observando-se que uma dieta rica nestes compostos baixa sobretudo o risco de doença de Alzheimer (Donini et al., 2007).

Tal como previamente referido, o excesso de ROS encontra-se associado a diferentes distúrbios neurológicos, como as doenças de Parkinson e Alzheimer, sendo um dos motivos deste facto a neurotoxicidade causada pelo péptido amilóide  $\beta$  (Yatin et al., 2000; Donini et al., 2007).

Por seu lado, Osakada et al. (2004) e Ezaki et al. (2005) referem que o efeito anti-inflamatório da vitamina E, devido à sua capacidade de suprimir a COX-2, tem uma acção

neuroprotectora, o que contribui para a manutenção das capacidades cognitivas (Donini et al., 2007).

A relação do consumo de ácidos gordos  $\omega$ -3 com o desenvolvimento de demência foi estudada por diversos autores. Morris et al. (2003) concluíram que o consumo de peixe, alimento rico em ácidos gordos  $\omega$ -3, diminui o risco de demência (Morris et al., 2003). Barberger-Gateau et al. (2002), por sua vez, identificam a capacidade anti-inflamatória e vasoprotectora dos ácidos gordos  $\omega$ -3 como sendo a responsável pela regeneração de células nervosas (Barberger-Gateau et al., 2002).

Contudo, e apesar dos benefícios observados, suplementos dietéticos de nutrientes isolados, como vitamina B12, folato, ácidos gordos  $\omega$ -3 polinsaturados e antioxidantes, não mostraram diminuição do risco de demências ou atraso na sua progressão (Donini et al., 2007). Isto permite-nos inferir que o efeito benéfico destes nutrientes não se deve a cada um isoladamente, mas à dieta saudável à qual estão associados, nomeadamente através da ingestão adequada peixe, rico em ácidos gordos  $\omega$ -3 polinsaturados, bem como fruta e vegetais ricos em anti-oxidantes (vitamina E, vitamina C, flavonoides) (Donini et al., 2007). Uma dieta com estas características já referida anteriormente é a dieta mediterrânea, alvo de estudos que a associam a demência, entre eles o de Scarmeas et al. (2006), que relaciona a dieta Mediterrânea à redução do risco de doença de Alzheimer.

## **CONCLUSÃO**

O envelhecimento é um processo inevitável a todos os seres vivos, que pode ser influenciado por diversos factores endógenos e exógenos, dos quais se salientam a resposta inflamatória, alterações do peso e composição corporal.

Mesmo em situações não patológicas, cursa com aumento da resposta inflamatória e dificuldade na manutenção da homeostasia do organismo, alterações que podem traduzir-se em modificações do ciclo celular, com consequente dificuldade na reparação de danos e morte celular. Além disso, a diminuição da função imunitária que lhe é imputada, associada a uma inflamação crónica de baixo grau, resulta num aumento da vulnerabilidade para doenças próprias do envelhecimento, como doença de Alzheimer, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2, sarcopenia e osteoporose, contribuindo também para o substancial risco de mortalidade.

Verifica-se que o processo inflamatório sofre influência do stresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda, leptina, cortisol, estrogénios e PGE2.

O stresse oxidativo ocorre quando os agentes pró-oxidantes, como ROS e RNS, atingem um determinado limiar, de tal modo que as defesas anti-oxidantes deixem de ser suficientes. Apesar de em concentrações moderadas serem necessárias para o normal funcionamento das células, actuando a nível da imunidade, coagulação, apoptose e cicatrização, quando produzidos em excesso as ROS tornam-se tóxicas, causando danos celulares através de mutações de DNA e destruição de membranas lipídicas, o que consequentemente provoca envelhecimento e desenvolvimento de patologias. Uma das alterações provocadas pela elevação das ROS é a aterosclerose, que consequentemente a associa a lesão renovascular e patologias cardiovasculares, como a hipertensão arterial. Apesar de vários autores referirem esta associação, outros põem-na em causa, uma vez que a administração crónica de antioxidantes não cursa com a regularização da tensão arterial.

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

Relativamente às variações do peso corporal, a função hormonal assume um papel de relevo, particularmente as que actuam na regulação do apetite, como a grelina, estimuladora da fome, a leptina, promotora da saciedade, e a adiponectina, com efeito na resposta à insulina.

Se por um lado a perda de peso involuntária e repentina, além de poder ser indicativa de doença subjacente, é um problema associado a resultados adversos tais como má cicatrização de feridas e infecções, que em idosos prenuncia institucionalização e morte, por outro há quem afirme que a restrição calórica prolongada retarda o envelhecimento cerebral e prolonga a esperança média de vida através da protecção para doenças neurodegenerativas associadas à idade, sendo o único factor modificável com comprovado efeito no aumento da longevidade e na manutenção de características associadas aos jovens.

Há ainda quem seja mais específico e declare que uma redução de 30 a 50% da ingestão calórica, sem evidências de desnutrição, é a única intervenção dietética que demonstrou aumentar a esperança média de vida e prevenir ou atrasar as alterações fisiopatológicas associadas à idade, em diversas espécies de mamíferos.

Quanto às alterações da composição corporal, com o passar dos anos há perda progressiva da massa magra, em oposição ao aumento da massa gorda. A diminuição da massa magra ocorre principalmente como resultado da sarcopenia, uma importante causa de morbilidade em idosos. Por tudo isto, não são de estranhar os casos de desnutrição e caquexia, frequentes em idosos.

Conhecida a importância da resposta inflamatória no envelhecimento, e sabendo que esta é influenciada por factores alimentares, é importante avaliar o papel da nutrição, nomeadamente o aporte calórico e suplementos dietéticos, na regulação da resposta inflamatória para, posteriormente, compreender a sua relação com o envelhecimento.

## *A influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no Envelhecimento*

Perante o exposto, é inequívoca a relação entre alimentação e resposta inflamatória, o que consequentemente interfere no processo de envelhecimento. O benefício da dieta está associado grandemente a alimentos ricos em agentes anti-oxidantes, dos quais se salientam: vitamina C, vitamina E,  $\beta$ -caroteno (precursor da vitamina A), flavonóides, selénio, zinco e cobre. Assim sendo, para se tirar melhor proveito da dieta devem procurar-se alimentos ricos nestes compostos. Contudo, e apesar dos benefícios observados, suplementos dietéticos de nutrientes isolados, como vitamina B12, folato, ácidos gordos  $\omega$ -3 polinsaturados e antioxidantes, não mostraram diminuição do risco de demências ou atraso na sua progressão, o que nos permite inferir que o efeito benéfico destes nutrientes não se deve a cada um isoladamente, mas à dieta saudável à qual estão associados, nomeadamente através da ingestão adequada peixe, rico em ácidos gordos  $\omega$ -3 polinsaturados, e fruta e vegetais ricos em anti-oxidantes

Relativamente à ingestão de fruta, produtos hortícolas e trigo, reconhece-se que está inversamente associada ao risco de inflamação, ou seja, o aumento do seu consumo inibe a resposta inflamatória. Dos compostos bioactivos presentes nos alimentos vegetais que parecem modular a resposta inflamatória e imunológica salientam-se os carotenoides e flavonoides.

Por sua vez, o aporte de selénio, ácidos gordos  $\omega$ -3, sódio e vitamina A pela dieta ou através de suplementos tem sido igualmente associado à indução de resposta proliferativa de linfócitos T *in vitro*.

Além da influência sobre a resposta inflamatória, a alimentação desempenha ainda um importante papel no desenvolvimento de certas doenças associadas à idade.

É pois fundamental ter uma alimentação saudável e racional, com particular atenção à escolha de alimentos ricos em agentes antioxidantes.

## **REFERÊNCIAS**

1. Agrawal A, Lourenço EV, Gupta S, La Cava A. (2008) Gender-Based Differences in Leptinemia in Healthy Aging, Non-obese Individuals Associate with Increased Marker of Oxidative Stress. *Int J Clin Exp Med.* 4: 305 – 309.
2. Aliev G, et al. (2009) Brain mitochondria as a primary target in the development of treatment strategies for Alzheimer disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 41; 1989 – 2004.
3. Aruoma OI (1998) Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc.* 75:199 – 212.
4. Baggio G, et al. (1998) Lipoprotein(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. *FASEB J.* 12: 433 – 437.
5. Baker H. (2007) Nutrition in the elderly: An overview. *Geriatrics.* 62: 28 – 31.
6. Barberger-Gateau P, et al. (2002) Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *B M J.* 325: 932 – 933.
7. Bauer V, Gergel D. (1994) Endothelium and reactive forms of oxygen. *Bratisl Lek Listy.* 95: 243 – 263.
8. Beckman JS, Koppenol WH (1996) Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol.* 271: C1424 – C1437.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. (2004) Effect of vitamin D on falls. A meta analysis. *JAMA.* 291: 1999 – 2006.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged 60 y. *Am J Clin Nutr.* 80:752 – 758.
11. Brinkley T, et al. (2009) Chronic Inflammation is Associated with Low Physical Function in Older Adults Across Multiple Comorbidities. *Journal of Gerontology.* 64A: 455 – 461.
12. Bruunsgaard H, et al. (1999) A high plasma concentration of TNF- $\alpha$  is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol.* 54A: M357 – M364.
13. Bruunsgaard H, et al. (2000) Ageing, TNF- $\alpha$  and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol.* 121: 255 – 260.
14. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. (2001) Aging and Proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 8: 131 – 136.
15. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, et al. (2001) The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56:373 – 380.



16. Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD. (2009) Pre- and post- prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr & Metab.* 6: 32 – 40.
17. Cheeseman KH, Slater TF. (1993) An Introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 49:481-493.
18. Chin A, Paw MJ, De Jong N, Pallast E, Kloek G, Schouten E, Kok F. (2000) Immunity in frail elderly: A randomized controlled trial of exercise and enriched foods. *Med Sci Sports Exerc.* 32:2005 – 2011.
18. Cohen HJ, et al. (1997) The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community dwelling elderly. *J Geront.* 52: M201 – M208.
19. Contestabile A. (2009) Benefits of caloric restriction on brain aging and related pathological states: understanding mechanisms to devise novel therapies. *Curr Med Chem.* 16: 350 – 361.
20. Cordido F, Isidro ML, et al. (2009) Ghrelin and growth hormone secretagogues, physiological and pharmacological aspect. *Curr Drug Discov Technol.* 6: 34 – 42.
21. Crespo MA, et al. (2009) Gastrointestinal hormones in food intake control. *Endocrinol Nutr.* 56: 317 – 330.
22. Donini LM, Felice MR, Cannella C. (2007) Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 1: 143 – 153.
23. Evans WJ, Cyr-Campbell D. (1997) Nutrition, exercise, and healthy aging. *J Am Diet Assoc.* 97: 632 – 638.
24. Ezaki Y, et al. (2005) Vitamin E prevents the neuronal cell death by repressing cyclooxygenase-2 activity. *Neuro- Report.* 16: 1163 – 1167.
25. Ferreira ALA, Matsubara, LS. (1997) Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e stresse oxidativo. *Ver Assoc Méd Bras V.* 43: 1 – 16.
26. Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA (2007). Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. *Rev Port Cien Desp.* 7: 257 – 275.
27. Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. (2008) Influência de processos redox na resposta inflamatória da artrite reumatóide. *Ver Brás Reumatol.* 48: 17 – 24.
28. Franceschi C. (2007) Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutrition Reviews.* 65: S173 – S136.
29. Fujita S, Volpi E. (2004) Nutrition and sarcopenia of ageing. *Nutrition Research Reviews.* 17: 69 – 76.

30. Giunta B, et al. (2008) Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 5: 51.
31. Giunta S. (2008) Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflammation Research*. 57: 558 – 563.
32. Halliwell B, Gutteridge JMC (1999) *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, Oxford, UK.
33. Hotta M, Ohwada R, et al. (2009) Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restriction- type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J*. PMID: 19755753.
34. <http://www.nutritionaloncology.org/>
35. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. (2008) Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc*. 56: 279 – 284.
36. Jensen GL. (2008) Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *J Parenter Enteral Nutr*. 32: 656 – 659.
37. Kelly SA, et al. (1998) Oxidative Stresse in Toxicology: Established Mammalian and Emerging Piscine Model Systems. *Environmental Health Perspectives*. 106: 375 – 384.
38. Kondo T, et al. (2009) Roles of Oxidative Stress and Redox Regulation in Atherosclerosis. *J AtherosclerThromb*. PMID: 19749495.
39. Koppenol WH (1998) The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxyntirite. *Free Radie Biol Med*. 25:385 – 391.
40. Li R, et al. (2005) Workshop summary – NIA Workshop on inflammation, inflammatory mediators, and aging, Bethesda 2004. *National Institute on aging*. 1 – 63.
41. Ligthart GJ, et al. (1984) Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev*. 28: 47 – 55.
42. Lopes HF, Egan BM. (2006) Desiquilíbrio autonómico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. *Arq Brás Cardiol*. 87: 538 – 547.
43. Marcell TJ. (2003) Sarcopenia: causes, consequences and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 58: 911– 916.
44. Mazari L, Lesourd B. (1998) Nutritional influences on immune response in healthy ages persons. *Mechanisms Ageing Dev*. 104: 25 – 40.
45. Mehta LH, Roth GS. (2009) Caloric restriction and longevity: the science and the ascetic experience. *Ann N Y Acad Sci*. 1172: 28 – 33.
46. Meydani SN, Wu D. (2007) Age-associated Inflammatory Changes: Role of Nutritional Intervention. *Nutrition Reviews*. 65: S213 – S216.

47. Meydani SN, Wu D. (2008) Nutrition and age-associated inflammation: implications for disease prevention. *J Parenter Enteral Nutr.*32: 626 – 629.
48. Miller SL, Wolfe RR. (2008) The Danger of Weight Loss in the Elderly. *The Journal of Nutrition, Healthy & Aging.*12: 487 – 491.
49. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 43: 109 – 142.
50. Morris MC, et al. (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 60: 940 – 946.
51. Mota Pinto A, Santos Rosa MA. (2002) Imunidade e envelhecimento: a autoimunidade nos idosos. *Geriatrics.* 15(144): 20 – 33.
52. Ordovas J. (2007) Diet / genetic interactions and their effects on inflammatory markers. *Nutr Rev.* 65: S203 – S207.
53. Osakada F, et al. (2004)  $\alpha$ -tocotrienol provides the most potent neuroprotection among vitamin E analogs on cultured striatal neurons. *Neuropharmacology.* 47: 904 – 915.
54. Paolisso G, Rizzo MR, et al. (1998) Advancing Age and Insulin Resistance: Role of Plasma Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 38: E294 – E299.
55. Patrick J. (2006) Living Well to 100: Is inflammation central to aging? Proceedings of a conference – Boston. *Nutr Rev.* 65: S139 – 259.
56. Payette H, et al. (2003) Insulin-Like Growth Factor-1 and Interleukin 6 Predict Sarcopenia in Very Old Community-Living Men and Women: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 51: 1237 – 1243.
57. Pechanova O, Simko F. (2009) Chronic antioxidant therapy fails to ameliorate hypertension: potential mechanisms behind. 27: S32 – 36.
58. Pieczenik SR, Neustadt J. (2007) Mitochondrial Dysfunction and Molecular Pathways of Disease. *Experimental and Molecular Pathology.*83: 84 – 92.
59. Queiroz SL, Batista AA. (1999) Funções biológicas do óxido nítrico. *Quim Nova.* 22: 584 – 590.
60. Reynish W, Andrieu S, et al. (2001) Nutritional factors and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56: M675 – M680.
61. Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF, et al. (2008) Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 56: 84 – 90.
62. Rosengren A, et al. (2005) BMI: other cardiovascular risk factors and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med.* 165: 321 – 326.

63. Scarmeas N, et al. (2006) Mediterranean diet and risk for AD. *Ann Neurology*. 59: 912 – 921.
  64. Semba RD, Bartali B, Zhou J, et al. (2006) Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 61:594 – 599.
  65. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, et al. (1999) New insights into the biology of acute phase response. *J Clin Immunol*. 19: 203 – 314.
  66. Touyz RM. (2004) Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension. *Hypertension*. 44: 248 – 252.
  67. Van Kan GA, et al. (2008) Nutrition and Aging. The Carla Workshop. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 12: 355 – 364.
  68. Wardwell L, (2008) Chapman-Novakofski K, et al. Nutrient intake and immune function of elderly subjects. *J Am Diet Assoc*. 108: 2005 – 2012.
  69. Watzl B. (2008) Anti-inflammatory effects of plant-based foods and of their constituents. *Int J Vitam Nutr Res*. 78: 293 – 298.
  70. Weindruch R. (1995) Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *J Gerontol A BiolSciMedSci*. 50:157 – 161.
  71. Whitmer RA, et al. (2005) Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *B M J*. 330: 1360.
  72. Xing D, Nozell S, et al. (2009) Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 289 – 295.
  73. Yatin SM, Varadarajan S, Butterfield DA. (2000) Vitamin E prevents Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42)-induced neuronal protein oxidation and reactive oxygen species production. *J Alzheimer Dis*. 2: 123 – 131.
  74. Yudkin JS, et al. (2000) Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis*. 148: 209 – 214.
  75. Yukawa M, Phelan EA, et al. (2008) Leptin levels recover normally in healthy older adults after acute diet-induced weight loss. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 12: 652 – 656.
  76. Zhang H, Bhargava K, et al. (2002) Transmembrane nitration of hydrophobic tyrosyl peptides. *J Biol Chem*. 278: 8969 – 8978.
  77. Zhang DX, Gutterman DD. (2006) Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *AJP- Heart Circ Physiol*. 292: H2023 – H2031.
- ging. 12: 652 – 656.

## **ACRÓNIMOS**

Cl<sup>-</sup> – Ião cloreto

cONS – Óxido nítrico sintetase constitutiva

COX-2 – Ciclooxigenase 2

CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> – Ião carbonato

CO<sub>3</sub><sup>•-</sup> – Radical anião carbonato

Cu/Zn-SOD – superóxido dismutase citoplasmática

DNA – do inglês *Deoxyribonucleic acid*

EC-SOD – superóxido dismutase extracelular

GR – Glutathione redutase

GSH – Glutathione

GSH px – Glutathione peroxidase

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de hidrogénio

HOCl – Ácido hipocloroso

IFN- α – Interferão α

IFN- γ – Interferão γ

IGF-1 – do inglês *Insulin-like Growth Factor-1*

IKK – Inibidor kappaquinase

IκB – Inibidor kappa-B

IL – Interleucina

IL-1Ra – Antagonistas dos receptores da interleucina 1

IMC – Índice de massa corporal

iONS – Óxido nítrico sintetase indutível

LPS – Lipopolissacaridos

Mn-SOD – superóxido dismutase mitocondrial

NADPH oxidase – do inglês *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*

NF- $\kappa$ B – do inglês *Nuclear factor kappa-B*

NO $\cdot$  – Óxido nítrico

NO $_2^-$  – Ião nitrito

NO $_2$  – Nitrogénio

NO $_3^-$  – Ião nitrato

O $_2\cdot^-$  – Ião superóxido

OH $\cdot$  – Radical hidroxilo

ONOO $^-$  – Peroxinitrito

ONS – Óxido nítrico sintetase

PCR – Proteína C reactiva

PGE $_2$  – Prostaglandina E $_2$

PTH – do inglês *Parathyroidhormone*

ROS – do inglês *Reactive Oxygen Species*

RNS – do inglês *Reactive Nitrogen Species*

SAA – do inglês *Serum amyloid A protein*

-SH – Grupo sulfidrilo

SOD – Superóxido dismutase

sTNFr – Receptor solúvel do factor de necrose tumoral

TNF- $\alpha$  – do inglês *Tumor necrosis factor*

Trx px – Tiorredoxina peroxidase

Trx-(SH) $_2$  – Tiorredoxina