

# Nutrição celular: um padrão de cuidado

*Cell nutrition: a standard of care*

DOI: 10.37111/braspenj.2021.36.4.01

Guilherme de Vieira Giorelli<sup>1</sup>  
Juliana de Carvalho Machado<sup>2</sup>  
Flávia Alvim Sant Anna Addor<sup>3</sup>  
Bruna Teresa de Almeida Costa Sartoretto<sup>4</sup>  
Diogo Oliveira Toledo<sup>5</sup>

**Unitermos:**

Doenças mitocondriais. Senescência celular. Glutaciona. Antioxidantes.

**Keywords:**

Mitochondrial diseases. Cellular senescence. Glutathione. Antioxidants.

**Endereço para correspondência**

Diogo Oliveira Toledo  
Alameda Anapurus, 1580, apto 162 – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 04087-005  
E-mail diogotoledo@gmail.com

**Submissão:**

10 de novembro de 2021

**Aceito para publicação:**

20 de dezembro de 2021

**RESUMO**

O envelhecimento pode estar relacionado a um declínio funcional, físico, cognitivo e com maior risco do aparecimento de doenças, como: câncer, diabetes, alterações cardiovasculares, disfunções musculoesqueléticas e/ou neurodegenerativas - que contribuem para uma pior qualidade de vida e aumento do risco de morte. Nove fatores podem contribuir para o envelhecimento celular, que podem ser resumidos no mnemônico DESGASTAR. A senescência celular contribui para imunosenescência, que gera baixo grau de inflamação e disfunção mitocondrial, que contribuem para geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). A redução dos níveis de glutatona pode contribuir para envelhecimento, além de promover a inflamação e/ou surgimento de radicais livres, que podem levar ao surgimento de doenças crônicas degenerativas. Intervenções, que vão desde mudanças de estilo de vida (dieta equilibrada, exercício físico regular, ausência de tabagismo e consumo moderado ou nenhum de álcool), além de suplementações de aminoácidos, vitaminas e/ou minerais, quando houver indicação médica, podem retardar o processo fisiológico denominado declínio celular associado à idade.

**ABSTRACT**

Aging can be related to a cognitive decline, as well as, poor functionality, frailty and may increase the risk of developing diseases such as: cancer, diabetes, cardiovascular diseases, musculoskeletal and/or neurodegenerative disorders - which contribute to a worse quality of life and increased risk of death. Nine factors can contribute to cell aging, which can be summarized in the mnemonic DESGASTAR. Cellular senescence contributes to immunosenescence, which generates a low degree of inflammation, mitochondrial dysfunction that contributes to the generation of reactive oxygen specimens (ROS). The reduction in glutathione levels can contribute to aging, in addition to promoting inflammation and/or production of free radicals, which can contribute to an increased risk of chronic degenerative diseases. Interventions that include lifestyle changes (balanced diet, regular exercise, no smoking and moderate or non-consumption of alcohol), in addition to amino acid, vitamin and or mineral supplementation, when medically indicated and needed, can delay the physiological process called age-associated cell decline.

1. Mestre em Ciências da Saúde - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE-SP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Especialista em Dermatologia pelo Hospital Central do Exército do Rio de Janeiro, São Paulo, SP, Brasil.
3. Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Pós-graduada em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) e em Dermatocosmética pela Universidade de Bruxelas, São Paulo, SP, Brasil.
4. Doutora em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Ribeirão Preto, São Paulo, SP, Brasil.
5. Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Estima-se que, em 2060, a maioria dos países do mundo tenha mais de 25% da população com mais de 65 anos de idade. No Brasil, espera-se que esta população aumente em até 5 vezes<sup>1</sup>. Esta projeção implica maiores gastos relacionados ao tratamento de doenças que são mais prevalentes em idosos<sup>2-4</sup>.

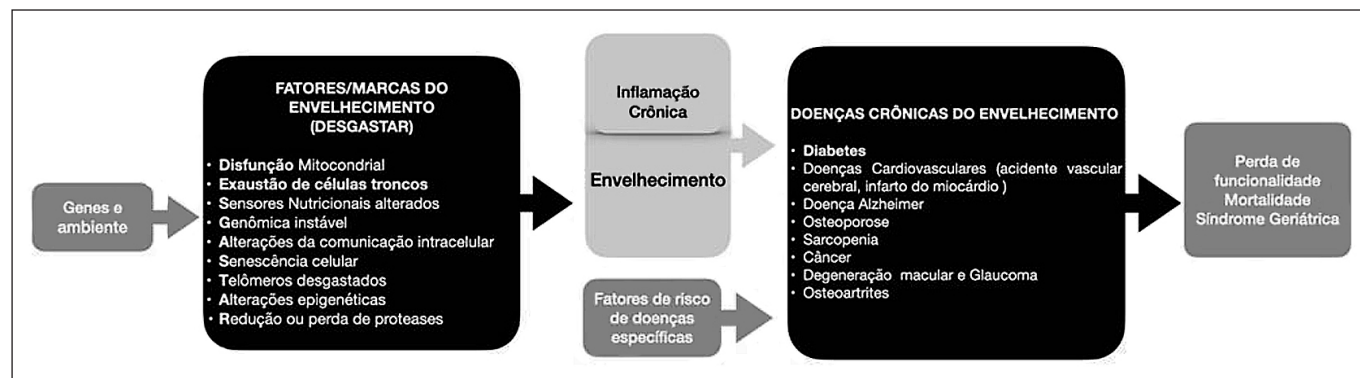
A Gerontologia é uma área que ganhou destaque no meio científico. O estudo do envelhecimento está relacionado às mudanças nas dimensões físicas e funcionais que ocorrem ao longo do tempo nos organismos vivos (envelhecimento biológico)<sup>5</sup>. São estes conjuntos de mudanças características que ocorrem ao longo da vida que diferenciam tecnicamente o “idoso” do “jovem”<sup>3</sup>. Na maioria das vezes, está relacionado a um declínio funcional, físico, cognitivo e com maior risco do aparecimento de doenças, como: câncer, diabetes, alterações cardiovasculares, disfunções musculoesqueléticas e/ou neurodegenerativas - que contribuem para pior qualidade de vida e aumento do risco de morte<sup>2-7</sup> (Figura 1). Em 2013, López-Otín et al.<sup>8</sup> descreveram 9 fatores que contribuem para o envelhecimento: instabilidade genômica, desgaste dos telômeros, alterações epigenéticas, perda de proteostase, sensores nutricionais alterados, disfunção mitocondrial, senescência celular, exaustão de células-tronco e comunicação intercelular alterada<sup>8</sup>, resumidos no Mnemônico DESGASTAR (Figura 1). Estes fatores foram explicados, inicialmente, em modelos animais<sup>2</sup>, porém, recentemente, pesquisa em humanos com objetivo de ratificar estas hipóteses foram desenvolvidas, concluídas ou ainda estão em andamento, com catalogação dos principais genes envolvidos com envelhecimento (CellAge Database)<sup>9</sup>.

A senescência celular contribui para imunosenescência, que gera baixo grau de inflamação e disfunção mitocondrial, que contribuem para geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem estar associadas a alterações

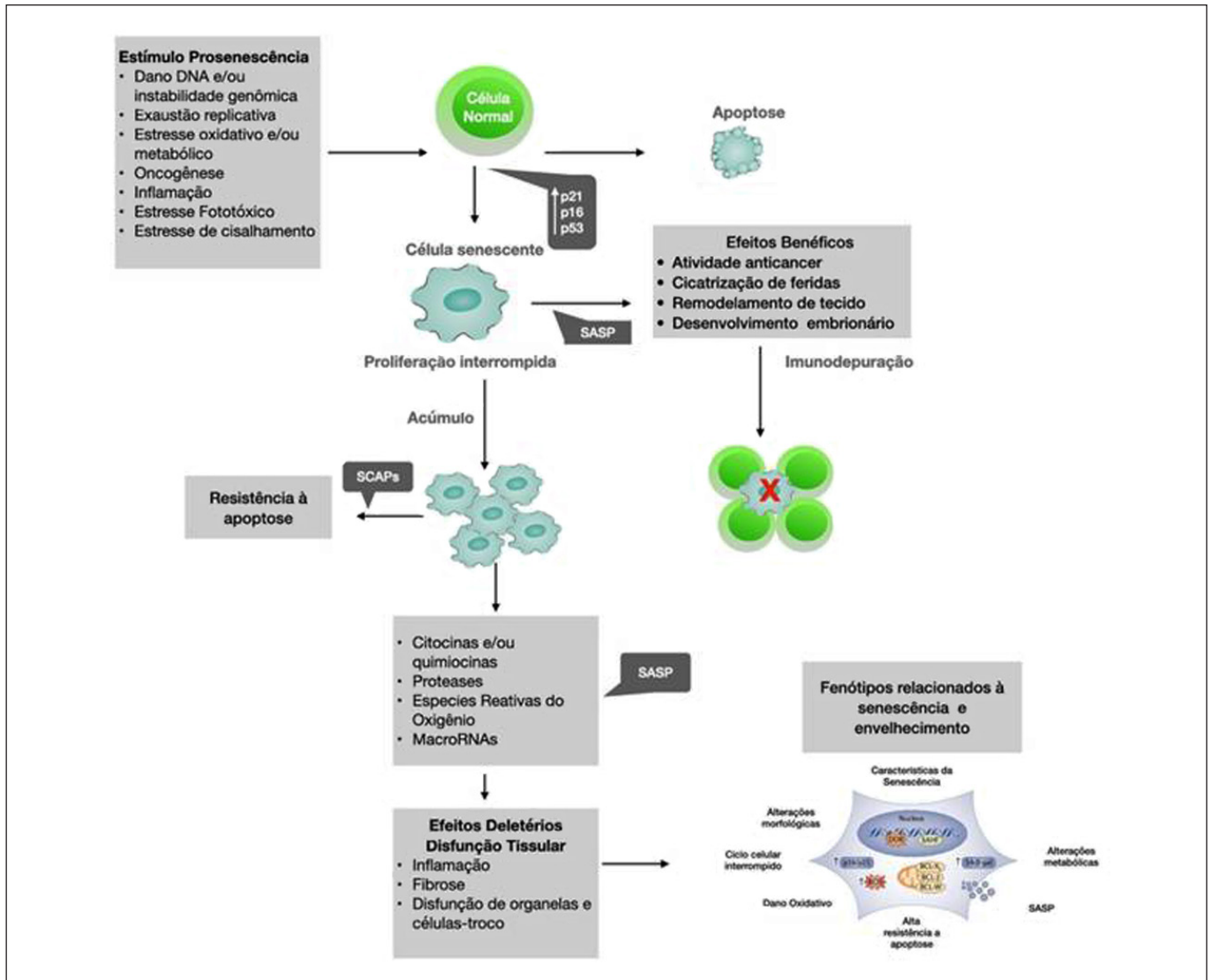
hormonais e mudanças da composição corporal relacionadas à idade, como a perda da funcionalidade, da massa muscular e da densidade mineral óssea<sup>2,4,5,10-12</sup>.

Entende-se por senescência/envelhecimento celular uma condição biológica que ocorre em resposta a gatilhos que incluem dano ao DNA, disfunção do telômero, ativação de oncogênese e estresse da organela, além de estar associada a processos como supressão de tumor, reparação de tecidos, embriogênese e envelhecimento do organismo (senescência primária)<sup>4,11</sup>. Porém, o acúmulo gradual e a persistência crônica de células senescentes podem promover efeitos deletérios, que podem ser considerados como aceleradores da deterioração e hiperplasia no envelhecimento<sup>4</sup>. Esse processo acontece devido à secreção de substâncias reguladoras inflamatórias e estromais - denominada de fenótipo secretor associado à senescência (SASP), que afeta negativamente as células vizinhas, a matriz extracelular circundante e outros componentes estruturais, resultando em inflamação crônica e, conseqüentemente, atuando na indução da senescência em células saudáveis e tecidos vulneráveis, contribuindo para o processo de envelhecimento<sup>4,10,11</sup> (Figura 2).

Os mecanismos do envelhecimento celular podem ser justificados por vias moleculares da senescência que levam a alterações morfológicas, como: aumento e irregularidade celular, perda da integridade nuclear (perda da lamina B1), aparecimento de fragmentos de cromatina citoplasmática (CCFs), aumento do conteúdo lisossomal (aumento da atividade de  $\beta$ -galactosidase), aumento de mitocôndrias disfuncionais [produção de ROS] e alteração da composição da membrana plasmática. Pesquisas com objetivo de identificar marcadores e/ou criar mecanismo que previnam acúmulo ou acelerem o processo de depuração das células senescentes aumentaram exponencialmente nos últimos anos<sup>11</sup>. Como métodos de avaliação de marcadores, citam-se: a resposta ao dano ao DNA (DDR), interrupção



**Figura 1** - O conceito de gerociência e sua abordagem às doenças relacionadas com a idade. Fatores ambientais e genéticos exercem influência sobre uma série de processos e vias celulares importantes, que foram recentemente definidos como as marcas/fatores do envelhecimento (DESGASTAR). Muitas dessas vias contribuem para a criação de um estágio inflamatório crônico e para o envelhecimento. Isso, por sua vez, aumenta o risco de doenças crônicas decorrentes do envelhecimento, juntamente com fatores de risco específicos de doenças (por exemplo, o nível de colesterol e a hipertensão arterial sistêmica podem levar a doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio). Adaptado de Campisi et al.<sup>2</sup> e Khaltourina et al.<sup>7</sup>.



**Figura 2** - Causas e consequências da senescência celular. As células senescentes executam funções biológicas distintas, que podem ter consequências deletérias ou benéficas de uma maneira dependente do contexto. Diferentes estímulos podem induzir a senescência celular. Os fenótipos das células senescentes dependem do tipo de célula e do contexto; no entanto, as células podem desenvolver um fenótipo secretor associado a senescência (SASP), proliferação interrompida e resistência às vias pró-apoptóticas por meio das vias antiapoptóticas associadas à senescência (SCAPs). A formação de células senescentes em resposta ao dano tem um papel importante na supressão do tumor, além de ser necessária para o reparo do tecido (por exemplo, durante a cicatrização de feridas). Em contraste, a presença persistente de um número pequeno de células senescentes pode promover um meio protumorigênico e prejudicar a função de vários tecidos. O dano ao DNA nuclear é frequentemente associado de forma causal ao estabelecimento da senescência. O dano ao DNA ativa uma cascata de sinalização definida como resposta ao dano ao DNA (DDR). Em última análise, os sinais convergem para a ativação do p53, que, por sua vez, provoca a interrupção do ciclo celular. A ativação prolongada de DDR desencadeia a senescência. Um ou alguns telômeros de sinalização DDR, ou as extremidades dos cromossomos, são suficientes para desencadear a senescência celular replicativa. A ativação da oncogênese também é um gatilho poderoso da senescência. Especificamente, a maioria das oncogêneses ativadas, em parte por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), induz hiperproliferação e padrões de replicação de DNA alterados que, em última análise, resultam em estresse de replicação e acúmulo de danos ao DNA em locais frágeis, que incluem telômeros. Além da ativação prolongada de DDR, as características de senescência incluem parada do ciclo celular (por sobre-regulação dos inibidores do ciclo celular p21 e p16), dano oxidativo (conforme detectado por níveis aumentados de ROS), sobre regulação da família BCL-2 de proteínas antiapoptóticas, que induzem resistência à apoptose, alterações metabólicas [incluindo acumulação de β-galactosidase associada à senescência (SA-β-gal)], focos de heterocromatina associada à senescência (SAHF) e um fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Adaptado de Khosla et al.<sup>4</sup> e Di Micco et al.<sup>10</sup>

do ciclo celular, fenótipo secretório, resistência à apoptose, tamanho celular, composição da membrana plasmática, aumento do conteúdo lisossomal, acúmulo de mitocôndrias, mudanças nucleares, etc<sup>11</sup>.

Intervenções contra os processos patológicos relacionados ao envelhecimento incluem medidas de mudança do estilo de vida (dieta equilibrada, atividade física regular), suplementação com antioxidantes, medicamentos

anti-inflamatórios (por exemplo, ácido acetilsalicílico, etc) e/ou específica para tratamento de doenças (por exemplo, metformina, pentoxifilina, etc)<sup>7</sup>.

O objetivo deste artigo é discutir mecanismos envolvidos na disfunção mitocondrial, assim como estratégias de prevenção e/ou combate dos possíveis gatilhos que podem acelerar ou contribuir para a alteração mitocondrial.

## DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL

As mitocôndrias, que seriam evolução de bactérias aeróbias simbióticas fagocitadas por células pré-eucarióticas há mais de um bilhão de anos, possuem funções que podem retardar ou acelerar o processo de envelhecimento celular. Por definição, são organelas que contribuem para homeostase celular, dentre as suas funções destacam-se o fornecimento de adenosina trifosfato (ATP) por meio da fosforilação oxidativa, além de participarem de vias metabólicas da síntese da biomassa celular, da manutenção da homeostase do  $Ca^{2+}$  e da regulação do apoptose. Porém, as mitocôndrias podem produzir ROS como subprodutos do metabolismo acoplado à respiração, condição que pode ser fisiológica (moléculas sinalizadoras), mas que, quando em excesso, por condições patológicas, podem induzir a toxicidade<sup>13,14</sup>.

Alterações da função mitocondrial são responsáveis por alteração do metabolismo celular, podendo contribuir por disfunções ou alterações metabólicas orgânicas que podem influenciar negativamente a saúde, a expectativa de vida, a capacidade funcional, a cognitiva e aumentam o risco de doenças crônicas degenerativas<sup>13,14</sup>.

A disfunção mitocondrial, atualmente, inclui desde doenças raras monogênicas, quanto doenças poligênicas, como doenças cardiovasculares, neuromusculares, neurodegenerativas, síndrome metabólica, etc. As causas raras são consideradas doenças primárias e, geralmente, são decorrentes de alteração genética na cadeia respiratória da mitocôndria, como exemplo: síndrome MELAS (*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke*), Síndrome de Leigh ou encefalomielopatia necrotizante subaguda (ocorre a destruição de produção de energia pela mitocôndria)<sup>15,16</sup>.

Os mecanismos que contribuem para o aparecimento de síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, renais, inflamatórios, reprodutivas, musculares, infecciosas e cânceres podem ser explicados ou secundários à deterioração das vias de resposta ao estresse mitocondrial<sup>13</sup>.

A deterioração das vias de resposta ao estresse mitocondrial leva a defeitos em função mitocondrial, que se tornou uma assinatura proeminente das funções metabólica, cardiovascular, doenças renais, inflamatórias, reprodutivas, musculares e neurodegenerativas, bem como infecções e cânceres<sup>13,17,18</sup>.

Atualmente, reconhece-se que as alterações fisiopatológicas nas mitocôndrias com o envelhecimento e muitos outros distúrbios metabólicos estão ligados a funções mitocondriais prejudicadas, como capacidade oxidativa

diminuída e redução defesa antioxidante, que promove e permite a geração de ROS, redução da fosforilação oxidativa (OXPHOS) e diminuição da produção de ATP<sup>19</sup>.

ROS são radicais livres, sendo o superóxido, hidroxil e o radical peroxila os mais conhecidos. A geração intracelular ocorre naturalmente, porém a célula apresenta mecanismos sistemas de defesa para combatê-los. Porém, quando a produção supera os mecanismos de defesa e/ou combate, danos oxidativos infligidos a lipídios, DNA e proteínas são associados. Por consequência, o estresse oxidativo leva a condições fisiopatológicas, que envolvem envelhecimento, câncer e distúrbios metabólicos relacionados a idade e doenças neurodegenerativas<sup>13,14,19</sup>.

Atualmente, não existe um biomarcador único para disfunção mitocondrial, já que pode ser multifatorial para avaliar, podem-se incluir desde testes histoquímicos, imunohistoquímicos e bioquímicos combinados com as técnicas de genética molecular de rápido desenvolvimento (miopatias mitocondriais), ou biomarcadores ou metabolômicas, que podem ser utilizados para diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças cardiovasculares, hepáticas e ou renais<sup>20-23</sup>.

## O PAPEL DA GLUTATIONA

A glutathiona ( $\gamma$ -glutamilcisteinilglicina) é um tripeptídeo formado pelos aminoácidos glutamato, cisteína e glicina<sup>24</sup>. Como molécula antioxidante, é a mais abundante no meio intracelular, já que, uma vez sintetizada, não atravessa a membrana celular, atuando inteiramente no meio citoplasmático<sup>25</sup>.

A glutathiona é um antioxidante presente em quase todas as células do corpo, ocorrendo em duas formas reversíveis, a glutathiona reduzida e oxidada.

A forma reduzida é a predominante, e age como antioxidante potente, atuando na detoxificação de xenobióticos e drogas a nível celular e mitocondrial, além de agir em sua forma reduzida, como neutralizadora do peróxido de hidrogênio. Portanto, seu papel é essencial na proteção de moléculas de DNA, proteínas, membranas e enzimas<sup>26</sup>.

O Quadro 1 ilustra algumas das principais funções da glutathiona no organismo<sup>27</sup>.

Em relação à mitocôndria, a glutathiona tem um papel fundamental na defesa dos danos tóxicos do estresse oxidativo, juntamente com outras moléculas antioxidantes não enzimáticas e enzimáticas, como superóxido dismutase e glutathiona peroxidase. Ao lado desta enzima, atuam outros cofatores antioxidantes, como vitamina B2, selênio e zinco<sup>28</sup>.

**Quadro 1** – Funções da glutatona no organismo. Adaptado de Sekhar<sup>25</sup> e Samiec et al.<sup>27</sup>.

Função	Mecanismo
Antioxidante não enzimático	Atua na eliminação de peróxidos e na manutenção do estado redox tiol/dissulfureto das proteínas que são essenciais para adequada função biológica
Estruturas da hemoglobina	Os glóbulos vermelhos precisam da glutatona para manter a estrutura original da hemoglobina e das enzimas e proteínas da membrana, além de proteger as células de toxinas endógenas e exógenas <sup>25</sup>
Proteção das células contra toxinas	Atua na neutralização das ROS, e sua diminuição aguda resulta em apoptose
Reciclagem de antioxidantes	A glutatona ajuda a reciclar antioxidantes; mantém o estado redox do ascorbato, por exemplo, reforçando a sua função como antioxidante não enzimático <sup>25</sup>

ROS = espécies reativas de oxigênio.

## GLUTATIONA E ENVELHECIMENTO

Com a condição fisiológica chamada de declínio celular associado à idade (DCAI), encontram-se disfunção mitocondrial, o aumento do estresse oxidativo e a redução da proteção endógena celular, com redução dos níveis de glutatona<sup>29</sup>. Diversos estudos têm sugerido que a concentração de glutatona diminui com o envelhecimento<sup>30-33</sup>; observa-se uma redução nas concentrações totais de glutatona no sangue, plasma e linfoblastos nesses pacientes. A síntese de glutatona também sofre uma redução. Por esses motivos, os níveis eritrocitários de glutatona têm sido vistos como um marcador do estado de saúde em idosos<sup>34</sup>.

A “Teoria dos radicais livres da fragilidade”, oriunda das observações que o dano oxidativo no idoso predispõe os indivíduos à fragilidade, demonstra, também, a correlação do aumento do dano oxidativo com a redução da glutatona<sup>35</sup>.

Algumas condições patológicas, não necessariamente ligadas à idade, também estão associadas com redução dos níveis da glutatona: condições inflamatórias crônicas (hipertensão arterial sistêmica, asma, HIV, etc) e agudas (síndrome da insuficiência respiratória aguda) e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer<sup>36</sup>. Em relação ao aparelho tegumentar, tanto o envelhecimento cutâneo *per se*, como o envelhecimento oriundo dos fatores

extrínsecos (sol, poluição, medicamentos), estão relacionados à diminuição dos níveis de glutatona, reduzindo, assim, a capacidade antioxidante fisiológica celular e mitocondrial.

Experimentos *in vitro* demonstraram que a glutatona é capaz de estimular a síntese de feomelanina em detrimento da síntese de eumelanina, além de interferir na atividade de enzimas melanogênicas<sup>37</sup>.

Com relação ao envelhecimento celular, a glutatona demonstrou neutralizar o 4-hydroxynonenal (HNE), produto de peroxidação lipídica que é capaz de alterar proteínas dérmicas e epidérmicas e formar adutos (compostos) de DNA carcinogênicos<sup>38</sup>.

Dos aminoácidos que compõem a glutatona - glutamato, glicina e cisteína - os dois últimos se reduzem com o passar dos anos. Indivíduos idosos possuem concentração plasmática de glicina 55% menor, assim como 24% menos cisteína do que os níveis normais. Estes achados impactam negativamente na síntese de glutatona endógena e a suplementação destes aminoácidos pode contribuir para a recuperação de níveis normais<sup>39</sup>.

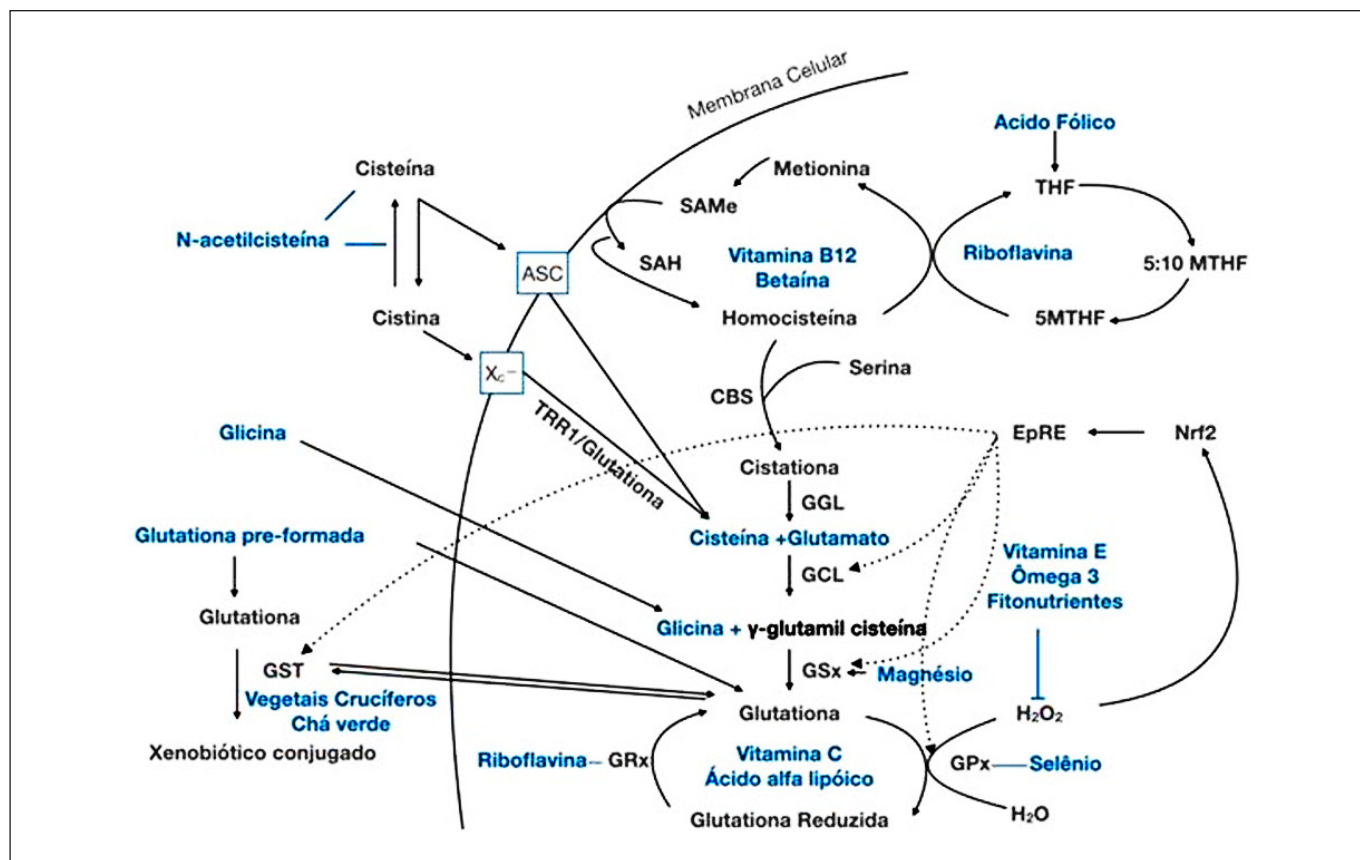
## VITAMINAS, MINERAIS E OLIGOELEMENTOS

Alguns micronutrientes afetam diretamente (vitamina C e vitamina E) ou indiretamente (selênio e zinco) a atividade do sistema antioxidante, como a superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx) e a catalase (CAT). O funcionamento deste sistema é de extrema importância para o organismo humano, uma vez que protegem a célula contra fatores pró-oxidativo, tanto endo como exógenos, inclusive as ROS<sup>40</sup>.

Uma das vias antioxidantes mais estudadas é a via metabólica da glutatona (GSH), que pode sofrer influência de aminoácidos, vitaminas, minerais e outras substâncias (Figura 3). Nesta seção será abordada a influência de alguns micronutrientes que participam da via metabólica para formação da glutatona<sup>41</sup>.

A riboflavina (B2) atua como coenzima para a ação da glutatona redutase (GRx), além de estar envolvida no processo de metilação e formação da homocisteína que participa da via de transfuração e do metabolismo da glutatona (GSH). Alguns autores sugerem que a deficiência de riboflavina ou cobalamina podem levar à redução dos níveis de glutatona, que contribui para estresse oxidativo<sup>41</sup>.

A pirodoxina B (B6) tem um papel central no metabolismo dos aminoácidos, o que inclui importantes interações com reações redox endógenas por meio de seus efeitos no sistema de glutatona peroxidase (GPx). Na verdade, as enzimas dependentes de B6 catalisam a maioria das reações da via de transulfuração, levando a homocisteína à cisteína e, posteriormente, às proteínas GPx<sup>42</sup>.



**Figura 3** - Síntese hepática de glutatona e substratos nutricionais, cofatores e outros nutrientes que influenciam o metabolismo. O ácido fólico é reduzido a THF e convertido em 5MTHF, que pode posteriormente ser transferido para homocisteína e gerar metionina. A metionina forma SAMe, que produz SAH a partir de reações de metilação. SAH é hidrolisado em homocisteína. A homocisteína pode regenerar metionina ou ser direcionada para a via de trans-sulfuração, formando cistationina por meio da atividade catalítica de CBS e serina. O GCL cliva a ligação de carbono enxofre-gama da cistationina, resultando na liberação de cisteína, que pode ser usada por GCL e GSx para formar glutatona. A cisteína extracelular pode ser captada pelo transportador de cisteína ASC ou oxidada em cistina e captada pelo sistema Xc<sup>-</sup>. A N-acetilcisteína pode doar cisteína ou reduzir a cistina plasmática à cisteína. A cistina intracelular é reduzida a cisteína via TRR1 ou glutatona. A síntese de  $\gamma$ -glutamil cisteína é catalisada por GCL a partir de cisteína e glutamato, e a adição de glicina a  $\gamma$ -glutamil cisteína via GSx gera glutatona. GPx catalisa a redução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pela glutatona e forma glutatona reduzida que é então reciclada em glutatona por GRx. A glutatona também pode formar adutos e conjugar xenobióticos via GST. O estresse oxidativo ativa a via Nrf2, que induz a expressão gênica dependente de EpRE de enzimas envolvidas no metabolismo da glutatona, incluindo GCL, GSx, GPx e GST, para restabelecer a homeostase redox celular. 5MTHF = 5-Metil-tetra-hidrofolato; ASC = sistema alanina-serina-cisteína; CBS = cistationina- $\beta$ -sintase; CGL = cistationina-gama-liase; EpRE = elemento de resposta eletrofílica; GST = glutatona-S-transferase; GCL = glutamato cisteína ligase; GRx = glutatona redutase; GPx = glutatona peroxidase; GSx = glutatona sintetase; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = peróxido de hidrogênio; Nrf2 = fator nuclear fator 2 relacionado ao fator eritroide 2; SAMe = S-adenosilmetionina; SAH = S-adenosil-homocisteína; THF = tetrahidrofolato; TRR1 = tioredoxina redutase 1; H<sub>2</sub>O = água; xc<sup>-</sup> = sistema antiportador cistina/glutamato. Adaptado e modificado de Minich et al.<sup>41</sup>.

O ácido ascórbico (vitamina C) pode ser efetivo para o combate de radicais livres e consequente quebra da cadeia oxidativa. Além disso, fortalece a ação e regeneração do  $\alpha$ -tocoferol ao reduzir seu radical formado após a reação do tocoferol com o radical livre. Também participa do metabolismo da glutatona (GSH), níveis reduzidos de vitamina C estão relacionados à redução da GPx<sup>40</sup>.

A vitamina E possui fortes propriedades antioxidantes, pois inibem a peroxidação lipídica. A vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) tem um efeito sinérgico com a vitamina C, selênio e zinco. Como constituinte das membranas celulares, a vitamina E é o principal antioxidante dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFA). Também inibe a oxidação de macromoléculas celulares, pois a doação de elétrons interrompe a reação em cadeia da oxidação dos fosfolípidios nas membranas no estágio de propagação<sup>40</sup>.

O selênio (Se) é um oligoelemento que também atua como antioxidante e cofator da glutatona peroxidase. A GSH é reduzida pela GPx, uma selenoproteína que requer Se para o funcionamento adequado. Este micronutriente também participa da redução enzimática do peróxido de hidrogênio em água<sup>43</sup>.

Zinco está envolvido na apoptose, proliferação celular, proteção contra radicais livres e vias de reparo de DNA. Ele também atua como cofator das enzimas antioxidantes (Zn/Cu-SOD). O zinco também faz parte de uma proteína supressora de tumor p53, que é responsável pela parada do ciclo celular, permitindo, assim, que o DNA se repare antes do início da replicação. A falta de Zn regula positivamente a atividade de p53 e afeta a resposta de reparo de DNA, fato que pode contribuir para o envelhecimento celular<sup>40</sup>.

A suplementação de magnésio (Mg) pode fornecer proteção antioxidante, uma vez que o Mg está relacionado com o metabolismo da glutatona. É importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para identificar a dose ideal de suplementação de Mg para aumentar o metabolismo de GSH<sup>43</sup>.

Tanto a falta, quanto o excesso de um antioxidante podem contribuir para o estresse oxidativo (efeito pró-oxidante). Outro ponto importante a ser considerado é que a função e (inter) ação de todos os antioxidantes estão profundamente interligadas para manter o estado redox nos tecidos em equilíbrio. Por exemplo, a vitamina C pode reduzir o  $\alpha$ -tocoferol oxidado e é ela própria oxidada; a glutatona, por sua vez, pode resgatar a vitamina E e o GSSG resultante, é novamente convertido em GSH pela enzima glutatona redutase<sup>44</sup>.

Intervenções dietéticas especificamente projetadas para melhorar o status da glutatona representam uma oportunidade empolgante para a medicina clínica e pesquisas futuras<sup>41</sup>.

## CONCLUSÃO

O envelhecimento celular contribui ou pode ser acelerado pela disfunção mitocondrial. Estilo de vida saudável, que inclui hábitos como dieta e exercício físico regular, pode retardar o envelhecimento celular, assim como reduzir a produção de radicais livres. Estes processos podem ser acelerados pelo aparecimento de ROS e redução dos níveis de glutatona. Suplementação de aminoácidos, vitaminas e alguns minerais em doses diárias recomendadas podem desacelerar o processo fisiológico denominado DCAI, principalmente naqueles com consumo dietético inadequado, uma vez que a suplementação desnecessária ou em megadoses também pode ter efeitos deletérios e/ou pró-oxidantes.

## REFERÊNCIAS

- United Nations. Department of Economics and Social Affairs. World population prospects 2019 [Internet]. Vol. 9, The International Journal of Logistics Management. 2019. p.1-13. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://population.un.org/wpp/Maps/>
- Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183-92.
- Ferrucci L, Levine ME, Kuo PL, Simonsick EM. Time and the metrics of aging. *Circ Res*. 2018;123(7):740-4.
- Khosla S, Farr JN, Tchonia T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):263-75.
- Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2937.
- Ogrodnik M, Salmonowicz H, Gladyshev VN. Integrating cellular senescence with the concept of damage accumulation in aging: relevance for clearance of senescent cells. *Aging Cell*. 2019;18(1):e12841.
- Khaltourina D, Matveyev Y, Alekseev A, Cortese F, Ioviță A. Aging fits the disease criteria of the international classification of diseases. *Mech Ageing Dev*. 2020;189:111230.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
- Avelar RA, Ortega JG, Tacutu R, Tyler EJ, Bennett D, Binetti P, et al. A multidimensional systems biology analysis of cellular senescence in aging and disease. *Genome Biol*. 2020;21(1):91.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):75-95.
- Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol*. 2018;28(6):436-53.
- Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting aging and senescence-current concepts and open lessons. *Cells*. 2019;8(11):1446.
- Sorrentino V, Menzies KJ, Auwerx J. Repairing mitochondrial dysfunction in disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:353-89.
- Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics: the cancer connection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017;1858(8):602-14.
- Chinnery PF. Primary mitochondrial disorders overview [Internet]. GeneReviews®. 1993. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
- Das AM, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn errors of energy metabolism associated with myopathies. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:340849.
- Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-59.
- Vafai SB, Mootha VK. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature*. 2012;491(7424):374-83.
- Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders: a step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1066-77.
- Li CJ. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human diseases: pathophysiology, predictive biomarkers, therapeutic. *Biomolecules*. 2020;10(11):1558.
- Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):943-53.
- Suomalainen A. Biomarkers for mitochondrial respiratory chain disorders. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(2):277-82.
- Moreau R, Clària J, Aguilar F, Fenaille F, Lozano JJ, Junot C, et al; CANONIC Study Investigators of the EASL Clif Consortium; Grifols Chair; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif). Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol*. 2020;72(4):688-701.
- Nguyen D, Hsu JW, Jahoor F, Sekhar RV. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIV-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):169-77.
- Sekhar RV. Oxidation damage accumulation aging theory (the novel role of glutathione). In: Gu D, Dupre M, eds. *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*. Cham: Springer; 2019. p.1-9.
- Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: facts, myths, evidence and controversies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):262-72.
- Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, Kurtz JC, Sternberg P Jr, Reed RL, et al. Glutathione in human plasma: decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1998;24(5):699-704.
- Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1985-91.

29. Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med.* 2016;50:1-32.
30. Al-Turk WA, Stohs SJ, el - Rashidy FH, Othman S. Changes in glutathione and its metabolizing enzymes in human erythrocytes and lymphocytes with age. *J Pharm Pharmacol.* 1987;39(1):13-6.
31. Matsubara LS, Machado PE. Age-related changes of glutathione content, glutathione reductase and glutathione peroxidase activity of human erythrocytes. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(5):449-54.
32. Lang CA, Naryshkin S, Schneider DL, Mills BJ, Lindeman RD. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J Lab Clin Med.* 1992;120(5):720-5.
33. Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(1):61-6.
34. United States Census Bureau. U.S. Population Projections [Internet]. 2013. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.census.gov/programs-surveys/acs/guidance/comparing-acs-data/2013.html>
35. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. An increased need for dietary cysteine in support of glutathione synthesis may underlie the increased risk for mortality associated with low protein intake in the elderly. *Age (Dordr).* 2015;37(5):96.
36. Liu H, Harrell LE, Shenvi S, Hagen T, Liu RM. Gender differences in glutathione metabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2005;79(6):861-7.
37. Nakajima H, Nagata T, Koga S, Imokawa G. Reduced glutathione disrupts the intracellular trafficking of tyrosinase and tyrosinase-related protein-1 but not dopachrome tautomerase and Pmel17 to melanosomes, which results in the attenuation of melanization. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(1):37-49.
38. Petkovic I, Bresgen N, Gilardoni E, Regazzoni L, Uchida K, Aldini G, et al. In vitro aging of human skin fibroblasts: age-dependent changes in 4-hydroxynonenal metabolism. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):150.
39. Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):847-53.
40. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszczyńska K, Karwowski BT. Nutrition can help DNA repair in the case of aging. *Nutrients.* 2020;12(11):3364.
41. Minich DM, Brown BI. A review of dietary (phyto)nutrients for glutathione support. *Nutrients.* 2019;11(9):2073.
42. Dalto DB, Matte JJ. Pyridoxine (Vitamin B6) and the glutathione peroxidase system; a link between one-carbon metabolism and antioxidation. *Nutrients.* 2017;9(3):189.
43. Gould RL, Pazdro R. Impact of supplementary amino acids, micronutrients, and overall diet on glutathione homeostasis. *Nutrients.* 2019;11(5):1056.
44. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5(2):545-89.

---

**Local de realização do estudo:** Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), São Paulo, SP, Brasil.

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver.