

ENVELHECIMENTO E A INFLUÊNCIA DEGENERATIVA DOS RADICAIS LIVRES NESSE PROCESSO

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira¹
Victória Virna da Silva Ferreira²
Felipe de Almeida Costa³
Igor Luiz Vieira de Lima Santos⁴
Carliane Rebeca Coelho da Silva⁵

RESUMO

Os radicais livres são grupos orgânicos substituintes que possuem um elétron livre desemparelhado em sua camada, os tornando altamente instáveis reativos, de forma que esses elétrons tendem a se ligar facilmente a outras moléculas de carga positiva, causando sérias agressões nas células. A grande produção dessas espécies reativas de oxigênio se dá através da respiração e na queima de oxigênio, algumas vezes usados como meio de defesa, mas em excesso, promovem uma agressão tendenciosa a acelerar o envelhecimento do ser humano. Com o objetivo de aprofundar os conhecimentos sobre essa relação entre envelhecimento e radicais livres, o presente trabalho utilizou de um levantamento bibliográfico em bases de dados como NCBI, PubMed e SciELO, nos idiomas inglês e português. Os resultados mostram que, a partir do desequilíbrio no organismo devido a uma produção excessiva desses compostos, a condição de estresse oxidativo é altamente prejudicial aos componentes celulares, culminando em processos mutagênicos e tumorais e acelerando o processo de degeneração celular. Recomenda-se, como medida de tratamento, dietas com o uso de antioxidantes presentes em certos alimentos e vitaminas, além de um padrão de vida saudável, excluindo-se fatores agravantes como tabaco e álcool. Nessa perspectiva, autores buscam alcançar o objetivo de melhor evitar esses íons, dentro das possibilidades atuais nos estudos bioquímicos, em conjunto dos estudos sobre os fatores de envelhecimento, que é focado em desvendar tal processo humano e suas alterações, desequilíbrios e as relações com o ambiente que identificam sua vulnerabilidade.

Palavras-chave: Radicais livres, Estresse oxidativo, Espécies reativas de oxigênio, Envelhecimento.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento, que afeta todos os organismos vivos em determinada e individual velocidade, é considerado um mecanismo progressivo, deletério e irreversível, sendo uma

¹ Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, jayanagsf@gmail.com;

² Graduanda pelo Curso de Nutrição da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, ferreiravictoriavirna@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, felipekallut@gmail.com;

⁴ Professor orientador: Doutor em Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande-Centro de Educação e Saúde, igorsantosufcg@gmail.com.

⁵ Professora orientadora: Doutora em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, carlianerebeca@gmail.com.

reação adaptativa do organismo, onde este acaba aumentando o fator de vulnerabilidade e risco de morte (ROMERO *et al.*, 2016). Tal processo defini-se como um acúmulo de diversas alterações que o corpo humano sofre de forma danosa, uma vez que cada ação exógena implica em problemas que ocorrerão nas células e tecidos com o avançar da idade, constituindo multifatores para estas causas (TOSATO *et al.*, 2007).

Ainda que faça parte do ciclo natural dos seres humanos e nossa espécie lide com essa perspectiva desde o princípio, a compreensão do processo de envelhecer e suas causas ainda é um grande enigma a ser compreendido quando se levanta a questão da totalidade do seu processo. Afinal, quais fatores cruciais que o copo humano se encaminha para envelhecer? De que forma pode-se observar e controlar essa degeneração celular, adiando ou possibilitando um envelhecimento, inevitável, porém saudável?

Partindo dessa premissa, esse acúmulo de lesões celulares se dá por diversos fatores, em sua maioria exógenos. As espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio são íons derivados do metabolismo mitocondrial e que possuem alta reatividade (MARTELLI *et al.*, 2014), tendo a capacidade de transformar outras moléculas com as quais colidem e são geradas em grande quantidade durante o estresse oxidativo. Com o avanço da idade, o acúmulo de proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA oxidados é maior em relação a organismos mais jovens, seguindo a teoria dos radicais livres (SILVA *et al.*, 2018).

Esta condição pode afetar proteínas, lipídeos, carboidratos entre outros e, para a melhor compreensão de suas ações, essas espécies podem ser divididas em dois grupos, sendo os radicais livres e os compostos não radicalares.

Os compostos não radicalares, como o peróxido de hidrogênio e o ácido hipocloroso, por exemplo, não possuem elétrons livres, diferente dos radicais livres, sendo moléculas menos instáveis porém com capacidade para reagir com moléculas na sua redondeza (MARTELLI *et al.*, 2014). Já os radicais livres, são íons, átomos ou moléculas, altamente instáveis que de forma mais específica possuem um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais externos. Durante esse processo, isso vai permitir a transferência com moléculas vizinhas.

A reação de um radical livre com um não-radical expõe a baixa probabilidade de dois radicais se encontrarem é baixa. Um radical então pode adicionar-se a outra molécula, ao se ter um elétron desemparelhado, sendo assim um agente oxidante após aceitar um elétron proveniente de um não-radical. Assim, as reações em cadeia destrutivas acontecem, muitas vezes causando danos irreversíveis em substratos biológicos, dependendo do capital genético

de cada um e dirigindo células ao envelhecimento dos tecidos se não houver intervenção de antioxidantes (APESPE, 2019).

A palavra radicais livres e o conhecimento acerca desses reativos adentrou para o dia-a-dia das pessoas há cerca de 20 anos, pelo foco em como combatê-los, todavia, esse assunto é objeto de estudos desde a década de 50, quando ainda se creditava a formação de radicais livres em sistemas biológicos à reação com agentes externos, como as radiações solares e os raios X, entre outros (APESPE, 2019).

Nascido em 1866, Moses Gomberg, foi um professor de química da Universidade de Michigan que, no ano de 1900, descobriu um Radical Livre Orgânico e afirmou o que se tinha pensado ser impossível. Seu trabalho levou a teorias modernas da estrutura e reatividade de moléculas orgânicas, cuja aplicação tem tido um enorme impacto na vida moderna. As especulações na época de que poderia haver um radical contendo carbono livre existia, porém era falha após muitas tentativas de isolá-lo. Então, Gomberg, tentando sintetizar um composto de carbono, acidentalmente sintetizou um substância chamada Trifenilmetil, instável e altamente reativa, reconhecendo assim que tinha encontrado os tão buscados Radicais Livres, mostrando que o carbono não é sempre tetravalente (CÂNDIDO, 2016).

As espécies reativas produzidas em pequenas quantidades estão envolvidas em vários processos fisiológicos de sinalização e regulação, sendo dessa forma benéficas para as células. Porém, em situações nas quais o equilíbrio entre a produção dessas espécies reativas e as defesas antioxidantes é destruído, desencadeia-se um processo denominado estresse oxidativo (FERREIRA; ABREU, 2007).

Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com conseqüente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (BARBOSA *et al.*, 2016).

Nesse sentido, tem-se como objetivo compreender melhor a atuação de espécies reativas de oxigênio e o definhamento que acabam causando no corpo humano. Uma vez que, para compreender melhor todo o processo de envelhecimento humano, se faz necessário analisar os diversos compostos provenientes do metabolismo cotidiano do indivíduo. Nesse contexto reside a importância de abordar esse assunto, devido as suas relevantes implicações no processo das mais diversas doenças crônicas, onde a geração de radicais livres causará eventos envolvidos em processos cardiovasculares, carcinogênicos e neurodegenerativos, entre tantos outros.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura e exploratória realizada por meio de uma revisão bibliográfica como ferramenta para a compreensão da ação das espécies reativas de oxigênio, radicais livres e estresse oxidativo, especificamente em idosos e a sua relação com o envelhecimento humano, baseando-se em uma leitura detalhada dos artigos selecionados e na construção de relações bioquímicas para a compreensão da atuação e produção dos ROS (Reactive Oxygen Species).

A pesquisa em questão ocorreu no primeiro semestre de 2020 em bancos de dados públicos disponíveis *on-line* sendo concentrada nas plataformas bibliográficas de pesquisas científicas NCBI (National Center for Biotechnology Information), PubMed (Public Medline or Publisher Medline), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), KEGG (Koto Enciclpedy of Genes and Genomes) e EMBL-EBI nas suas ferramentas CHeBI (Chemical Entities of Biological Interest) e ELIXIR. Foram utilizados os seguintes descritores para aprimorar as pesquisas com a garantia da inclusão de artigos e dados atuais referentes ao tema: “Espécies reativas de oxigênio”, “Estresse oxidativo”, “Envelhecimento”, “Radicais livres” e “Antioxidantes”, traduzindo-os para a compatibilidade da plataforma de pesquisa que possui o idioma inglês, com critérios que trouxessem informações a cerca da relação entre envelhecimento e radicais livres, a forma como afetam os idosos e a ação de antioxidantes nessa faixa etária. Foi realizada uma análise para uma melhor utilização dos descritores, assim, se obteve a melhoria de rendimento abordando os objetivos do artigo. As bases de dados consultadas devido a sua diversidade podem não trabalhar bem com descritores específicos apenas, então foram realizados agrupamentos booleanos com os operadores *AND*, *OR* e *NOT* para aumentar a eficiência das buscas por artigos tratando especificamente sobre o tema.

O critério de exclusão adotado para artigos foi possuir acesso privado, e ser do tipo cartas ao editor, casos clínicos e artigos de opinião. Nos casos das bases de dados bioquímicos os resultados foram analisados caso a caso para exclusão dos dados que não atendiam aos objetivos propostos ou por incongruências bioquímicas dispersivas. Foram levados em consideração todos os estudos publicados nos últimos 20 anos com um total de 26 artigos trabalhados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

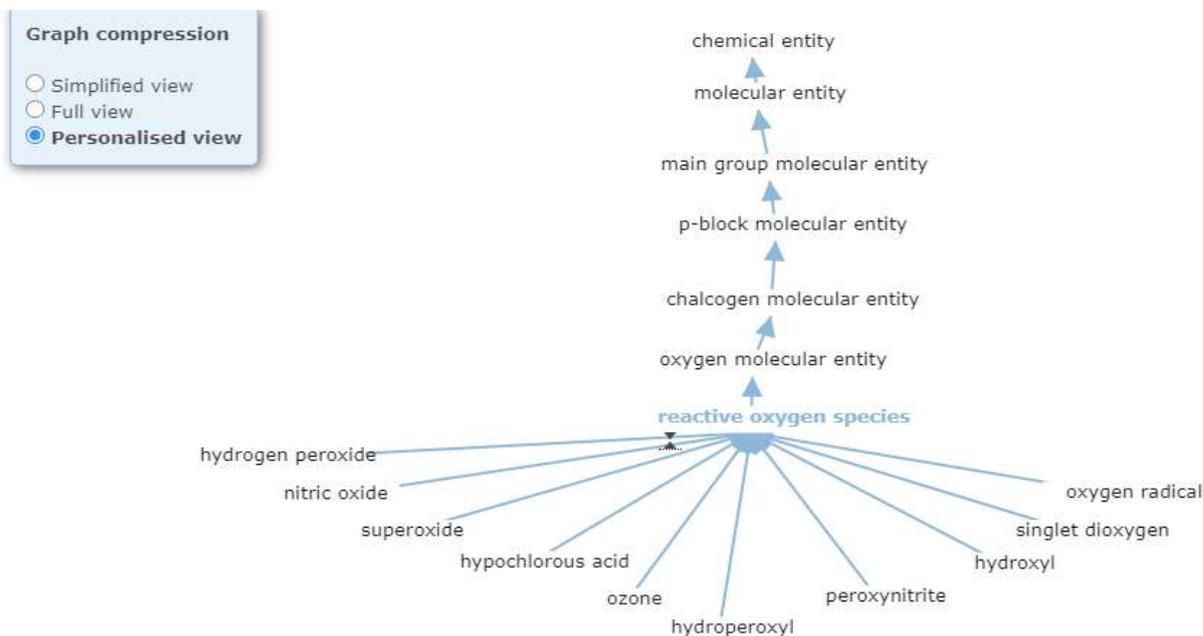
Os resultados obtidos mostram que de maneira específica e aprofundada, quatro fontes podem ser responsáveis pela produção da grande maioria dos radicais livres conhecidos, sendo, como citado, de origem exógena, como fatores ambientais, ou de origem endógena, relacionada às interações metabólicas. São elas:

- 1) elétrons oriundos da cadeia respiratória mitocondrial envolvendo complexo coenzima NADH Q redutase e outras formas reduzidas de coenzima Q, sendo o maior fator de influência para essa produção.
- 2) Escape de elétrons oriundos do citocromo P-450 e citocromo b5 no retículo endoplasmático, que pode também metabolizar toxinas e podem reagir com oxigênio, originando mais radicais livres;
- 3) Células fagocitárias que destroem bactérias ou vírus de células infectadas por atividade de óxido nítrico, superóxido ou peróxido de hidrogênio, em infecções crônicas por exemplo, sendo capazes de gerar aumentos na produção de radicais livres;
- 4) peroxissomas degradados tecido lipídico ou outras moléculas, que produzem H_2O_2 como produto intermediário (ENGERS *et al.*, 2010).

O oxigênio se faz como a principal fonte de radicais livres em sistemas biológicos, ainda que sendo extremamente vital e fundamental para os mecanismos celulares e sua geração de energia. Enquanto que a principal fonte endógena geradora são as mitocôndrias, sendo a participante da cadeia de transporte de elétrons, se reduz citocromo oxidase em água e o NADH é oxidado a NAD^+ , para que haja então a produção de ATP (SASTRE *et al.*, 2003).

Quatro elétrons são transportados dentro da membrana mitocondrial e durante este transporte, 1 a 2% dos elétrons acabam sendo perdidos, levando a formação de numerosos intermediários reativos. Essa geração mitocondrial de espécies reativas pode causar danos aos componentes (CADENAS; DAVIES, 2000). Na figura 1 é possível identificar quais as espécies reativas de oxigênio são produzidas por vias bioquímicas celulares que podem influenciar sobremaneira o potencial oxidativo de todos os sistemas biológicos.

Figura 1: Espécies reativas de oxigênio gerados pelas vias bioquímicas conhecidas de produção de moléculas diversas.



Fonte: Produzido utilizando o programa CheBI (DRYSDALE *et al.*, 2018).

Outros fatores dietéticos também se mostraram capazes de exercer efeitos sobre o estresse oxidativo, como a inserção de atividade física no dia a dia, aumentando o consumo total de oxigênio de dez a vinte vezes, sendo um fator que predispõe à geração de agentes oxidantes (OTEIZA *et al.*, 2019). Todavia, o equilíbrio é essencial nesse fator, já que o exercício físico, ainda que, de forma excessiva, pode promover o envelhecimento acelerado das células, continua sendo um método que trás grandes vantagens. Os exercícios aeróbicos melhoram muito a capacidade funcional do corpo, prevenindo múltiplas doenças cardiovasculares, por exemplo. A Tabela 1 demonstra fontes endógenas e exógenas produtoras de radicais livres.

Tabela 1: Fontes endógenas e exógenas de geração de radicais livres.

| Endógenas | Exógenas |
|----------------------|-------------------------------|
| Respiração aeróbica | Ozônio |
| Inflamações | Radiações gama e ultravioleta |
| Peroxissomos | Medicamentos |
| Enzimas do citocromo | Dieta |
| | Cigarro |

Fonte: Adaptado da Revista de Nutrição, 2000.

Quando o desequilíbrio surge, resultante de uma produção excessiva desses compostos ou para uma deficiência dos sistemas antioxidantes, a condição de estresse oxidativo se faz prejudicial aos componentes celulares causando uma série de lesões aos constituintes celulares como a peroxidação dos lipídeos de membrana, oxidação de receptores hormonais e enzimas e

lesões no material genético, como oxidações de bases do DNA que podem culminar em processos mutagênicos e tumorais (MARTELLI *et al.*, 2014).

Durante a vida, uma rede antioxidante neutraliza a ação deletéria dos radicais livres. As células sintetizam alguns dos seus antioxidantes, enquanto outros são obtidos da natureza através da nutrição (JUNQUEIRA *et al.*, 2004). Observa-se que, em todo ser humano, a capacidade do organismo em realizar diversas funções é reduzida com o avançar da idade e isso diminuirá sua autonomia em neutralizar o excedente de radicais livres. Com isso, as marcas da terceira idade aparecem de dentro pra fora, partir de lesões que ocorrem nas células e tecidos e culminam em problemas generalizados no organismo. É a partir daí que o corpo enfraquece e fica susceptível a doenças.

Em conjunto com essas lesões causadas, o envelhecimento se faz um evento altamente relacionado com as espécies reativas de oxigênio. De acordo com Harman, a teoria dos radicais de oxigênio propunha que o envelhecimento poderia ser secundário ao estresse oxidativo, levando a reações de oxidação lipídica, proteica e com o DNA, que desencadeariam alterações lentas e progressivas dos tecidos e do código genético. Não se sabe ao certo o peso exato que o excesso de radicais livres no organismo tem no fenômeno do envelhecimento, contudo, os estudos dos últimos anos demonstram um comportamento heterogêneo do sistema de defesa antioxidante em relação ao envelhecimento. Dessa forma, resultados obtidos afirmam que não se observa, necessariamente, uma deficiência do sistema em decorrer da velhice e sim, de acordo com a comparação de jovens de 30 anos e idosos de 69 anos, níveis menores de GSH e diminuição da atividade de GSH-Rd e GSH-Px eritrocitários dos idosos em relação aos jovens (FERREIRA *et al.*, 2000).

Nesta linha de estudo, um grupo de idosos portadores de diabetes mellitus tipo II foi tratado com sulfoniluréia (medicamento oral composto por grupos -SH). Este grupo apresentou maior nível GSH e maior atividade de GSH-Rd e GSH-Px, em relação ao grupo de idosos saudáveis (FERREIRA *et al.*, 2000). Esses resultados mostram que a doença ou o tratamento pode estimular o sistema antioxidante nos idosos. O consumo de vitamina A e E, por exemplo, também se faz reduzido de forma comprovada durante o período da velhice, sendo necessária uma maior reposição de alimentos com estas vitaminas, inserindo peixes e frutas amareladas/alaranjadas em sua dieta.

Em pacientes com câncer, por exemplo, o estresse oxidativo altera a expressão de genes que inibem a progressão do ciclo celular aumentando a proliferação das células cancerosas. Já em diabéticos, a hiperglicemia por períodos prolongados pode promover um desbalanço

metabólico, resultando em atividade mitocondrial irregular e produção excessiva de radicais livres, o que pode gerar as complicações inflamatórias ligadas à doença. O excesso de radicais livres é também uma das únicas características comuns a todas as doenças cardiovasculares, causando oxidação de lipídeos e proteínas e formação de arteriosclerose. Esse acesso é bastante associado ao câncer de pele e à doenças inflamatórias, por aumentar a taxa de mutação no material genético ou a susceptibilidade a agentes mutagênicos. Também contribui com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, uma vez que o cérebro é especialmente sensível por apresentar uma baixa defesa antioxidante. Ele é o órgão com maior consumo metabólico do corpo, sobretudo de glicose e oxigênio, e ficando frequentemente exposto a um excesso de radicais livres, pode desencadear o início do dano neuronal (MARTELLI *et al.*, 2014).

A partir disso, podemos observar que o mecanismo de defesa inicial e mais eficiente contra os radicais livres é impedir a sua formação. Algo que pode contribuir nisso é a inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre, conhecida como reação felton, que é usada na oxidação de impurezas.

Como forma de combater e reduzir esses danos, o sistema de defesa antioxidante, que trabalha em função oposta ao estresse oxidativo, tem a função de inibir doar um elétron para proporcionar a estabilidade desses radicais, que podem ter origem endógena ou dietética.

Tais ações podem ser alcançadas por meio de diferentes mecanismos de ação, de maneira geral impedindo a formação dos radicais livres ou espécies não-radicaais e a ação desses, favorecendo o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas, atuando como um sistema de reparo (BARBOSA *et al.*, 2010).

Atualmente, esses antioxidantes são divididos em dois tipos principais, os não enzimáticos e os enzimáticos, quanto aos mais conhecidos e eficazes, podemos citar a vitamina E (alfa-tocoferol), sendo o maior antioxidante lipossolúvel presente em todas as membranas celulares e, portanto, atua na proteção contra a lipoperoxidação, reagindo diretamente com uma variedade de oxiradicaais, como o superóxido, a hidroxila, etc (KUSS, 2015).

Durante a sua ação, o alfa-tocoferol é consumido e convertido em forma de radical. A vitamina C reduz o radical tocoferil. Já os carotenóides, principalmente o beta-caroteno, podem funcionar como precursores da vitamina A. São absorvidos pelos intestinos, e devem também atuar como antioxidantes. Têm, portanto, duplo papel, diminuem a formação do oxigênio singlete ($1O_2$) *in vivo*, e ajudam a remover aqueles já formados (HALLIWELL *et al.*, 1989).

O oxigênio singlete é um estado excitado de oxigênio molecular que é gerado fotoquimicamente ou quimicamente. Ele pode reagir com uma variedade de moléculas, como ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas, causando danos oxidativos, mas, diferente de outros oxidantes, é não-radical e excitado. Dessa forma, o $1O_2$ não-radical é bastante leve e tóxico para o tecido de mamíferos, sendo utilizado para fins de diagnóstico (STIEF, 2003).

A vitamina A tem pouca ação antioxidante e é incapaz de agir sobre o oxigênio singlet, mas seu precursor, o beta-caroteno, é o mais eficiente ligante desta forma reativa de oxigênio encontrada na natureza e pode agir como antioxidante (KUSS, 2015). A vitamina C (ácido ascórbico), é hidrossolúvel e também age contra os radicais livres, sendo puro, sólido, branco, cristalino e muito solúvel em água. A glutathiona (GSH) também é um marcador da saúde celular e sua queda é indicativa de lesão oxidante (KUSS, 2015). A tabela 2 demonstra algumas fontes de antioxidantes presentes na dieta.

Corroborante com isso, existem alguns fatores exógenos altamente moduladores do estresse oxidativo, como a dieta, constituída pela suplementação e inserção das vitaminas anteriormente citadas na alimentação e o consumo regular do indivíduo (OTEIZA *et al.*, 2019). Porém, de fato, cada caso e cada ser humano é exposto a uma necessidade específica e diferente do consumo dessas vitaminas, como por exemplo, o uso de 1,5g por dia de vitamina C em indivíduos diabéticos que, para uns se faz eficiente, e para outros é uma dosagem muito pouco eficaz.

O zinco também é um agente antioxidante altamente competente. De acordo com experiências na área, após seis meses de suplementação em indivíduos da maior idade, o zinco mostrou-se capaz de diminuir os níveis plasmáticos de malondialdeído, fator esse que tem sido apontado como o marcador de maior relevância na avaliação de danos oxidativos (OTEIZA *et al.*, 2019).

Tabela 2: Algumas fontes de antioxidantes na dieta.

| Alimento | Antioxidante | Alimento | Antioxidante |
|----------|--------------|-----------|---------------|
| Mamão | -caroteno | Uva | Ácido elágico |
| Brócolis | Flavonóides | Salsa | Flavonóides |
| Laranja | Vitamina C | Morango | Vitamina C |
| Chá | Catequinas | Curry | Curcumina |
| Vinho | Quercetina | Noz | Polifenóis |
| Cenoura | -caroteno | Espinafre | Clorofinas |
| Tomate | Carotenóides | Repolho | Taninos |

Fonte: Adaptado da Revista de Nutrição, 2000

De forma geral, ainda que seja amplamente aceito que o envelhecimento está relacionado à perda da homeostase, estas espécies reativas de oxigênio podem tanto ser causa como consequência de doenças humanas associadas ao estresse oxidativo. Por isso, antioxidantes naturais e sintéticos têm sido recomendados para o alívio dos sinais e sintomas destas doenças e, mesmo, para bloquear sua evolução. No entanto, muito deve ser investigado acerca do benefício dos antioxidantes exógenos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento é um processo complexo e natural que envolve cada molécula, célula e órgão do corpo, referindo-se às mudanças que ocorrem durante a vida, que acarretam a deterioração progressiva das muitas funções corporais acompanhado pelo aumento da vulnerabilidade.

A busca nas possibilidades existentes em retardar o envelhecimento e as doenças relacionadas sempre foi uma realidade distante, para tanto, a teoria dos radicais livres, a qual preconiza que o acúmulo de danos oxidativos em diversos níveis celulares levam a lesões com danos funcionais, é altamente aceita na tentativa de explicar os mecanismos que regem o envelhecimento. Dessa forma, é grande a probabilidade de que os radicais livres estejam correlacionados ao envelhecimento, representando um sinal de estresse do organismo em resposta ao dano dependente da idade, uma vez que sua produção aumenta continuamente com o envelhecimento, passando de uma ação benéfica à danosa.

O sistema de defesa antioxidante vem tendo o objetivo primordial de manter o processo oxidativo dentro dos limites fisiológicos, impedindo que os danos oxidativos se amplifiquem, culminando em um descontrole no estresse oxidativo do corpo. Algumas dietas ricas nestes antioxidantes, sendo associadas a um estilo de vida saudável com controle do peso e prática regular de atividades físicas, reduzem essa geração de radicais livres e o estresse oxidativo no corpo humano.

Com isso, pode-se concluir que o equilíbrio é a base de tudo, uma vez que, com o controle devido desses radicais livres, eles tendem a melhorar a função mitocondrial, aumentar a longevidade e melhorar a saúde e a qualidade de vida dos idosos, demonstrando que o envelhecimento não pode ser compreendido a partir de uma única visão, mas sim como um agregado de múltiplos fatores intrínsecos em diversas teorias já descritas.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, K. B. F., COSTA, N. M. B., ALFENAS, R. C. G., PAULA, S. O., MINIM, P. R. Estresse oxidativo: conceito implicações de fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, São Paulo, v. 23, n. 4, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000400013. Acesso em: 6 maio. 2020.
- BIANCHI, M. L. P., ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, São Paulo, v. 12, n., 2, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rn/v12n2/v12n2a01.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2020.
- DRYSDALE, R.; REPO, S.; ROMAN GARCIA, P. *et al.* Implementing a Process for the Selection of Core Data Resources [version 1; not peer reviewed]. *F1000Research* 2018, 7(ELIXIR):1711 (document) (<https://doi.org/10.7490/f1000research.1116247.1>). Acesso em 30 de Junho de 2020.
- ENGERS, V. K., BEHLING, C. S., FRIZZO, M. N. A influência do estresse oxidativo no processo de envelhecimento celular. **Revista Contexto e Saúde**, Ijuí, v. 11, n. 20, 2011. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1507>. Acesso em: 7 maio. 2020.
- FAPESP. O estudo dos radicais livres. **Revista FAPESP**, São Paulo, edição 39, 1999. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/1999/02/01/o-estudo-dos-radicais-livres/>. Acesso em: 11 maio. 2020.
- FERREIRA ALA, MATSUBARA LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **RAMB**. v. 43, n. 1, 1997. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000122&pid=S1415-5273201000040001300002&lng=en. Acesso em: 11 maio. 2020.
- HASAN F, KHACHATRYAN L, LOMNICKI S. Comparative Studies of Environmentally Persistent Free Radicals on Total Particulate Matter Collected from Electronic and Tobacco Cigarettes. **Environ Sci Technol**, v. 54, n. 9, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267684>. Acesso em: 6 maio. 2020.
- JI Y1, YIN W1, LIANG Y1, SUN L1, YIN Y1, ZHANG W1. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Activity of Indole-3-Acetic Acid Involves Induction of HO-1 and Neutralization

- of Free Radicals in RAW264.7 Cells. **Int J Mol Sci**, v. 260, n. 10636, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32200213>. Acesso em: 10 maio. 2020.
- KUSS, F. Agente oxidantes e antioxidantes. **UFRGS**, Rio Grande do Sul, 2005. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/ag_oxid_antioxid.pdf. Acesso em: 9 maio. 2020.
- LYU, M.; LIU, H.; YE, Y.; YIN, Z. Inhibition effect of thiol-type antioxidants on protein oxidative aggregation caused by free radicals. **Biophys Chem**. v. 260, n. 5, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301462220300752?via%3Dihub>. Acesso em: 6 maio. 2020.
- MARTELLI, F., NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca de equilíbrio. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n. 3, 2014. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000300017. Acesso em: 11 maio. 2020.
- STIEF, T. W. The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypotheses*. v.60, n.4, p: 567-572, 2003. doi:10.1016/s0306-9877(03)00026-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157913/>. Acesso em 15 de maio 2020.
- SILVA, A. A., GONÇALVES, R. C., Espécies reativas de oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 4, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cr/v40n4/a519cr1730.pdf>. Acesso em: 7 maio. 2020.
- SILVA, W. J. M., FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbagg/v14n3/v14n3a05.pdf>. Acesso em: 8 maio. 2020.
- WEYLER, G. P. Radicais livres e neurodegeneração. Entendimento fisiológico: base para nova terapia?. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 9, n. 2, 2001. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN%2009%2002/Pages%20from%20RN%2009%2002-5.pdf>. Acesso em: 6 maio. 2020.