

Transição epidemiológica, estresse oxidativo e doenças crônicas não transmissíveis sob uma perspectiva evolutiva

Epidemiological transition, oxidative stress and chronic non-communicable diseases from an evolutionary perspective

Maria Gabriela Valle Gottlieb¹, Alessandra Loureiro Morassutti², Ivana Beatrice Mânica da Cruz³

¹ Bióloga. Doutora em Ciências da Saúde. Pós-Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

² Bióloga. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Zoologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

³ Bióloga. Doutora em Genética e Biologia Molecular. Professora dos Programas de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica e em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Ciências da Saúde.

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão narrativa sobre o papel das transições epidemiológicas no desequilíbrio do metabolismo oxidativo envolvido na etiologia das doenças crônicas não transmissíveis, sob uma perspectiva evolutiva, ambiental e sociocultural da espécie *Homo sapiens*.

Fonte de dados: as fontes consultadas foram as bases de dados Medline, LILACS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Síntese dos dados: diversos estudos têm investigado o papel do metabolismo oxidativo na gênese das doenças crônicas não transmissíveis, sugerindo uma associação entre a quebra da homeostasia celular e o aumento do risco para estas doenças. Evidências sugerem que essa quebra na homeostasia e o surgimento das doenças crônicas não transmissíveis tenham sido causados pelas transições epidemiológicas que iniciaram no Período Neolítico, com alterações entre as relações ecológicas entre humanos, plantas, animais e patógenos. Essas alterações levaram à perda de diversidade de alimentos, sedentarismo e poluição, criando distúrbios no equilíbrio redox celular e aumento da incidência das doenças crônicas não transmissíveis.

Conclusões: mudanças ao longo da história evolutiva humana afetaram o metabolismo celular promovendo o desencadeamento de doenças crônicas não transmissíveis. Portanto, é fundamental compreendermos como essas mudanças ocorreram e qual o seu impacto fisiopatológico no organismo, para identificarmos indivíduos que são mais suscetíveis a desenvolverem doenças crônicas não transmissíveis, bem como para a construção de planos de ação para a sua prevenção.

DESCRITORES: ESTRESSE OXIDATIVO; EVOLUÇÃO BIOLÓGICA; DOENÇA CRÔNICA; TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA; ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO; HUMANOS.

ABSTRACT

Aims: To perform a narrative review on the role of epidemiological transition in the imbalance of oxidative metabolism involved in the etiology of chronic noncommunicable diseases from an evolutionary, environmental and socio-cultural perspective of the *Homo sapiens* species.

Source of data: The sources consulted were Medline, LILACS, and the Brazilian Institute of Geography and Statistics databases.

Summary of findings: Several studies have investigated the role of oxidative metabolism in the genesis of chronic non-communicable diseases, suggesting an association between the breakdown of cellular homeostasis and the increased risk for these diseases. Evidence suggests that this breakdown in homeostasis and the emergence of chronic non-communicable diseases has been caused by epidemiological transitions that began in the Neolithic Period, with changes in the ecological relationships between humans, plants, animals and pathogens. These changes led to loss of diversity of food, sedentary lifestyle and pollution, by creating disturbances in cellular redox balance, and increased incidence of chronic non-communicable diseases.

Conclusions: Changes along the human evolutionary history affected the cellular metabolism by promoting the onset of chronic non-communicable diseases. Therefore it is essential to understand how these changes occurred and their pathophysiological impact in the body, for identifying individuals who are more susceptible to develop chronic non-communicable diseases, and to build action plans for prevention.

KEY WORDS: OXIDATIVE STRESS; BIOLOGICAL EVOLUTION; CHRONIC DISEASE; EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION; HEALTH TRANSITION; DEMOGRAPHIC AGING; HUMANS.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

MARIA GABRIELA VALLE GOTTLIEB
Hospital São Lucas da PUCRS – Instituto de Geriatria e Gerontologia
Av. Ipiranga, 6690, 3º andar
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Telefone: (51) 3336-8153 ramal 213 – Fax: (51) 3320-3862
E-mail: maria.gottlieb@puers.br

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de morbimortalidade em indivíduos com idade acima de 60 anos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Muitos idosos são acometidos por DCNT, sob forma permanente ou de longa duração, que requerem acompanhamento constante, em razão da sua natureza.¹ Essas condições crônicas tendem a se manifestar de forma expressiva com o envelhecimento e, frequentemente, estão associadas a comorbidades que levam à perda da autonomia e da qualidade de vida. As DCNT com maior incidência e prevalência entre o segmento idoso da população são as doenças do sistema cardiovascular, o câncer, as demências, a osteoporose e a síndrome metabólica, que inclui um conjunto de fatores de risco cardiovasculares.¹ Dentre os mecanismos relacionados à patogênese das DCNT destacam-se as alterações no metabolismo oxidativo. As investigações para averiguar o papel do metabolismo oxidativo na gênese dessas doenças indicam uma associação entre a quebra da homeostasia do metabolismo oxidativo e o aumento do risco para as DCNT.²⁻⁸ Cerca de 5% do oxigênio utilizado pelos organismos, via metabolismo oxidativo, não é utilizado nos ciclos mitocondriais que produzem energia. Esse oxigênio excedente tende a perder dois elétrons na sua última camada, produzindo o radical superóxido ou, também, por ações enzimáticas e metabólicas adicionais, pode formar outros tipos de moléculas desemparelhadas de oxigênio, que são genericamente conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO).⁹ Por serem moléculas altamente reativas, o organismo controla a sua degradação através de dois sistemas antioxidantes integrados: um endógeno enzimático, diretamente relacionado à degradação do superóxido em água, e outro exógeno não enzimático, no qual compostos antioxidantes presentes na dieta atuam sobre as ERO produzidas pelo organismo. Deste modo, o estresse oxidativo é visto como um desbalanço entre a produção de ERO e sua degradação pelos antioxidantes segundo a necessidade de cada célula.^{10,11} Nestes termos, o acúmulo ou o descontrole da produção de ERO, ainda que não seja, necessariamente, considerado um fator causal, mas atuando mais com um fator modulador dos mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, está associado a um grande número de condições patológicas.^{6,12}

Muitas evidências têm indicado que essa quebra na homeostasia orgânica e o surgimento de DCNT tenham sido causados pela transição epidemiológica que

começou no Período Neolítico (10.000 a 4.000 a.C.), devido a alterações nas relações ecológicas entre humanos, plantas, animais e patógenos. Essas alterações iniciaram-se com a domesticação de animais e produção de alimentos (agricultura de subsistência), culminando com o processo industrial, o que ocasionou perda de diversidade de alimentos, sedentarismo e poluição, criando uma dramática alteração do equilíbrio redox da célula e instabilidade genômica, bem como da ecologia das doenças e envelhecimento.¹³⁻¹⁵

Por isso, o conhecimento da história evolutiva e sociocultural do *Homo sapiens*, passando pelas Transições Epidemiológicas, é fundamental para compreendermos a origem das DCNT na sociedade contemporânea. Além disso, o entendimento de como e por que essas mudanças, ao longo da história evolutiva do ser humano, afetaram o metabolismo oxidativo celular e sua ação fisiopatológica no organismo, é fundamental para identificarmos precocemente indivíduos que são mais suscetíveis a desenvolver DCNT. Sobretudo, este conhecimento é fundamental para a construção de uma estratégia de saúde pública de acordo com as características biológicas, socioeconômicas e culturais de cada sociedade. Dentro deste contexto, o presente artigo tem o objetivo de realizar uma revisão narrativa sobre o papel das transições epidemiológicas no desequilíbrio do metabolismo envolvido na etiologia das DCNT, sob uma perspectiva evolutiva, ambiental e sociocultural da espécie *Homo sapiens*.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa, tipo de revisão adequado para descrever e discutir o “estado da arte” de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual, segundo a interpretação e análise crítica do próprio autor. Para tanto foram consultados livros, artigos de periódicos e trabalhos apresentados em eventos científicos. As bases de dados pesquisadas foram Medline, LILACS e a base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As buscas foram realizadas nos idiomas Português e Inglês, através das seguintes expressões: doenças crônicas não transmissíveis e envelhecimento/*chronic non-communicable diseases and aging*, transição epidemiológica e doenças/*epidemiological transition and diseases*, evolução humana e doenças/*human evolution and diseases*, etiologia das doenças crônicas/*etiology of chronic diseases*, estresse oxidativo e doenças/*oxidative stress and diseases*.

TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETIOLOGIA DAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

O termo transição epidemiológica é entendido como o processo de mudança na incidência ou na prevalência de doenças, bem como nas principais causas de morte, ao longo do tempo. Esse processo está ligado a algumas alterações básicas: a) substituição das doenças transmissíveis ou infectocontagiosas por doenças não transmissíveis e causas externas; b) deslocamento da carga de morbimortalidade dos grupos mais jovens aos grupos mais idosos; e c) transformação de uma situação em que predomina a mortalidade para outra na qual a morbidade é dominante.^{16, 17}

O declínio das doenças infecciosas e o surgimento das DCNT desenharam a demografia contemporânea e promoveram o desenvolvimento de estratégias de saúde pública no mundo industrializado. Omran,¹⁸ em 1971, foi o primeiro a propor uma teoria epidemiológica sobre as mudanças nos padrões de doenças. Esse autor verificou que as populações humanas modelaram a transição epidemiológica, passando de um estado de infecções induzidas por patógenos para um estado de doença crônica induzida pelo próprio homem, antecipando o papel da poluição e de outros subprodutos da indústria no processo de doença. Na sua teoria epidemiológica, Omran elencou cinco fatores fundamentais para tal fenômeno: 1) mortalidade e tempo médio de vida são fundamentais para a dinâmica de crescimento da população; 2) durante a transição, ocorre uma mudança na mortalidade e padrões de doença em que as infecções, especialmente entre crianças e indivíduos jovens, gradualmente são substituídas por doenças degenerativas e provocadas pelo homem, até a posição dominante das DCNT em idosos; 3) no decurso da transição epidemiológica, as mudanças mais acentuadas na área da saúde e nos padrões de doenças ocorrem entre crianças e mães, que resultam em uma diminuição da mortalidade, seguida pelo declínio da taxa de natalidade; 4) a transição epidemiológica está intimamente associada com a transição demográfica e socioeconômica, com mudanças no estilo de vida e modernização; 5) variações na velocidade com que essas mudanças ocorrem podem ser demonstradas em três modelos básicos: a) o modelo clássico ocidental, b) o modelo atrasado, e c) um modelo de aceleração, por exemplo, o Japão após a Segunda Guerra Mundial até 1970.¹⁸

Atualmente, existe uma tendência emergente de se aplicar a teoria de Omran^{16, 18} dentro de um contexto evolutivo. Por exemplo, Armelagos et al.¹³ argumentam

que as populações humanas já passaram por duas transições epidemiológicas e que atualmente estão se encaminhando para uma terceira. A seguir serão feitas considerações críticas relacionadas às transições epidemiológicas humanas.

Primeira transição epidemiológica

• Período Paleolítico

O Período Paleolítico estendeu-se de 500.000 a.C. a 1.000 a.C. As tribos de hominídeos desse período existiam como nômades e caçadores-coletadores e tinham uma baixa expectativa de vida. Naquela época não havia garantias de obtenção de alimentos energéticos e nutritivos, já que sua obtenção era estritamente dependente da natureza, o que levava à ocorrência de períodos com abundância de alimentos e períodos de fome. Por outro lado, como o homem do paleolítico era nômade e não cultivava e nem produzia o seu próprio alimento, a atividade física, o gasto energético e as infecções eram variáveis constantes na sua vida.¹⁹ A dieta paleolítica era baseada em carnes magras, peixes, mariscos, frutas, legumes, raízes, ovos e castanhas, não incluindo grãos e cereais.²⁰

O padrão de doenças do paleolítico consistia principalmente em doenças parasitárias. Spren²¹ postula que os parasitas que acometiam o paleohominídeo foram herdados de hominídeos antropóides antecessores e que permaneceram coexistindo depois da especiação (processo evolutivo pelo qual as espécies vivas se formam). Estima-se que as espécies de parasitas humanos, incluindo bactérias, mais prevalentes desse período, eram *Pediculus humanus*, *Phthirus pubis*, *Salmonella typhi*, *Staphylococci*, *Trypanosoma*, *Schistosoma*, *Clostridium tetani*, *Trichinella*, entre outras.²² Além disso, os estudos mostram que as populações do paleolítico não eram afetadas por doenças infectocontagiosas como influenza, sarampo, caxumba e varíola.¹³ Evidências mostram que, como as mulheres eram basicamente coletadoras e os homens caçadores, eles estavam mais expostos a vetores de doenças na sua rotina de subsistência. Esse ambiente poderia criar diferenças nas taxas de infecções dependentes do gênero, ocasionando um efeito desestabilizador na sobrevivência do grupo, bem como na suscetibilidade a doenças e na expectativa de vida.¹³

Desse modo, um dos fatores cruciais para as variações na suscetibilidade a doenças e na expectativa de vida do homem do paleolítico foi a periodicidade entre abundância e escassez de alimento, causando oscilações nos estoques de energia, bem como alternância entre períodos de intensa atividade física

e períodos de repouso.^{19,20} Esta foi a característica decisiva do período paleolítico, do ponto de vista biofisiológico, o que provavelmente poderia ter conduzido à seleção de genes envolvidos na regulação do metabolismo oxidativo. Nesse sentido, o genoma humano foi selecionado a favor de um ambiente com oscilações entre estoque de energia e intenso gasto energético.²³

• *Período Neolítico*

Uma vez garantida a sobrevivência da espécie no Paleolítico, o ser humano enfrentou novos desafios populacionais no período seguinte, o Neolítico (10.000 a.C. a 4.000 a.C.). Nesse período, a Revolução Agrícola foi o marco crucial do velho mundo, que marca o domínio do homem sobre a produção de alimentos e o estabelecimento da vida sedentária em detrimento da nômade. O desenvolvimento da produção primária de alimento formou a base da mudança no padrão de doenças.¹³ O modo de vida sedentário e a produção agrícola levaram rapidamente ao acúmulo de alimento excedente, o que impulsionou mudanças importantes na sociedade humana. O rápido aumento da população e da densidade demográfica, o sedentarismo, a domesticação de animais, a extensiva quebra do equilíbrio ecológico (ocupação de territórios para o monocultivo de alimentos e inserção de espécies exóticas) e o surgimento de desigualdade social são fatores que aumentaram o risco de doenças infecciosas nas populações do Neolítico.¹³ Neste caso, o sedentarismo aumentou as infecções parasitárias, devido à proximidade entre os recursos hídricos e os descartes e dejetos humanos e dos animais domesticados, que criaram, em conjunto, um ambiente favorável a vetores de doenças.²⁴ Aliada ao sedentarismo, a agricultura de subsistência aumentou as deficiências nutricionais, que tiveram grandes implicações na saúde das populações. A agricultura de subsistência diminuiu a variedade dos alimentos disponíveis aos indivíduos, reduzindo o nicho dietético, o que pode resultar em maior vulnerabilidade a doenças infecciosas. Assim, a dieta humana, incluindo ingestão energética e gasto energético, começou a se modificar ao longo dos últimos 10.000 anos, sendo que a maior mudança ocorreu nos últimos 150 anos.^{14,20} As mudanças mais recentes envolveram, principalmente, o tipo e a quantidade das gorduras (ômega 3 e 6), fibras e vitaminas C e E, bem como a inserção de produção e consumo de novos alimentos, principalmente os cereais. Com a inserção desses alimentos e a alteração no seu modo de preparo, no Neolítico, houve uma disponibilização maior de glicose ao organismo, modificando o padrão de ingestão glicêmica e a densidade energética nesse período, em relação ao Paleolítico.

O final do Neolítico foi marcado por extensiva urbanização e exploração de novos territórios, o que resultou em intensas epidemias em áreas de contato.¹³ Apesar disso, as populações humanas superaram as adversidades, mantendo o padrão reprodutivo e de sobrevivência, alcançando gradativamente um aumento na expectativa de vida, ao mesmo tempo em que ocorria um desequilíbrio do seu metabolismo energético, disparando o gatilho para o surgimento de DCNT nas populações.

Segunda transição epidemiológica

A segunda transição demográfica ocorreu muito recentemente, estando ligada à Revolução Industrial e ao desenvolvimento científico, que permitiram melhorias na sobrevivência das populações humanas, associada a um maior controle das doenças infectocontagiosas. Estes elementos tiveram como consequência a diminuição na mortalidade infantil e nas taxas de fecundidade, que foram determinantes para a ocorrência do chamado fenômeno de “envelhecimento populacional”. Tal fenômeno é notadamente marcado pelo aumento proporcional no número de idosos da população, que por sua vez tem como consequência uma troca no perfil epidemiológico, já que leva ao aumento na prevalência das DCNT.^{13,25}

Terceira transição epidemiológica

Segundo os cientistas, as populações humanas estariam vivendo uma terceira transição epidemiológica, diretamente relacionada ao ressurgimento de doenças infecciosas, muitas das quais são resistentes a potentes antibióticos e têm alto potencial epidemiológico e pandêmico no que tange à sua rápida disseminação global.²⁶ Nesse sentido, o progresso contemporâneo não eliminou a possível coexistência de doenças infecciosas (febre hemorrágica, infecção por hantavírus e vírus da imunodeficiência humana, pneumonias atípicas, etc.) e DCNT, característica da segunda transição epidemiológica.^{26,27} Apesar da emergência da terceira transição, os problemas atuais ainda estão fortemente concentrados no manejo das DCNT, que ainda tendem a aumentar muito a sua prevalência mundial.

DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UMA HERANÇA NEOLÍTICA

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as DCNT são responsáveis por 59% das mortes no mundo.

A projeção para 2020 é que as DCNT acometam mais de três quartos de todas as mortes no mundo, e que 71% das mortes por doenças isquêmicas do coração, 75% de mortes por acidente vascular encefálico e 70% de mortes por diabetes, ocorrerão em países em desenvolvimento.²⁸

As DCNT apresentam uma etiologia multifatorial, onde a interação genético-ambiental tem um papel decisivo. Os genes humanos foram selecionados no Paleolítico, o que vem causando uma dissociação entre o genoma e o estilo de vida moderno, promovendo o desencadeamento de DCNT.¹⁹ Essa dissociação entre genes selecionados ao longo de aproximadamente dois milhões de anos e ambiente aconteceu muito rapidamente, o que dificulta uma acomodação ou adaptação genética. Conjuntos genéticos humanos que garantissem menor gasto metabólico corporal foram positivamente selecionados no Neolítico. Isto porque os extensos períodos de fome e o grande gasto energético para garantir a sobrevivência só poderiam ser suportados por indivíduos que conseguissem armazenar o máximo de quantidade de energia e gastar a mesma de modo comedido. A profunda modificação de um cenário de instabilidade dietética para uma abundância de alimentos ricos em energia e com menor necessidade de gasto energético, com certeza teve um impacto metabólico. O aumento na entrada da glicose e a diminuição do gasto energético tem como resultado uma ativação dos adipócitos, que passam a armazenar grande quantidade de energia sob a forma de gordura (triglicerídeos).²⁹ O aumento do tecido adiposo, por sua vez, induz um processo inflamatório que está diretamente relacionado ao aumento do estresse oxidativo sistêmico.⁵ Por outro lado, a constante ingestão de alimentos de alta energia desencadeia aumento nos níveis plasmáticos de glicose e, por consequência, liberação de insulina a fim de direcionar a glicose excedente para o tecido adiposo. Uma vez que a entrada da glicose, em grande parte dos tecidos, é dependente de receptores de transporte da glicose (GLUT – *glucose transporter*) a exposição constante aos picos de insulina leva a um aumento na tolerância dos receptores a este hormônio, resultando em “resistência à insulina”.²⁹ A resistência insulínica é caracterizada por um aumento plasmático tanto dos níveis de insulina quanto de glicose, já que a passagem da glicose ao interior celular também fica comprometida. Se o balanço energético positivo persistir, esse quadro de resistência evolui para a diabetes tipo 2, proporcionando o estabelecimento de outras alterações metabólicas, como o aumento dos níveis plasmáticos de lipídios, incluindo colesterol total, HDL-colesterol (colesterol ligado a lipoproteína

de alta densidade), LDL-colesterol (colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos.²⁹ Estas alterações servem como alavanca na alteração de processos fisiológicos, onde a disfunção endotelial tem um papel destacado e é desencadeadora da aterosclerose. Isto porque a maior quantidade de lipídios, especialmente de LDL-colesterol e de ERO, permite a formação de subprodutos como a LDL-oxidada.²⁹ A migração de moléculas de LDL-oxidada para o tecido conjuntivo desencadeia uma reação inflamatória local, onde macrófagos são atraídos pelas mesmas e as fagocitam. Conseqüentemente, ocorre um acúmulo deste material dentro dos macrófagos, levando à sua morte e à formação das chamadas “células espumosas”.³⁰ Estas células serão a base para a formação das placas ateroscleróticas que são os fatores causais das doenças cardiovasculares (DCV) como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral.^{31,32} A obesidade e a alteração glicêmica/insulínica também impactam a fisiologia do controle da pressão arterial sistêmica, propiciando a evolução da hipertensão. Deste modo, o progresso da sociedade humana, que permitiu uma disponibilidade maior de alimentos energéticos, trouxe consigo alterações em cascata que levam ao desencadeamento de diversas DCNT, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão, que formam a base da síndrome metabólica e das DCV, todas estas consideradas entidades epidemiológicas diagnósticas da Segunda Transição Epidemiológica.³³⁻³⁵

As DCNT compartilham vários fatores de risco modificáveis que estão associados à sua etiologia, como sedentarismo, dieta inadequada, tabagismo, obesidade e dislipidemia, bem como de origem genética (mutações e polimorfismos genéticos, que podem provocar síndromes progeróides e aumento da susceptibilidade às DCNT).^{36,37} Nesse sentido, a origem neolítica das DCNT evoluiu para duas novas linhas de abordagem sobre os fatores causais da DCNT, dentre as quais destacamos a hipótese de Barker^{33,38} e a teoria dos radicais livres.^{39,40}

A hipótese de Barker

Barker et al.³³ postulam que as DCNT também sofram influências de origem embrionária ou fetal, relacionadas principalmente à nutrição, que atuariam na vida intrauterina, programando o risco para o desencadeamento de algumas DCNT e até morte prematura na vida adulta. Esta teoria foi baseada em estudos feitos em uma coorte histórica de Helsinki (Finlândia), em que o peso corporal e o da placenta ao nascer foram associados à ocorrência de DCV na

fase adulta. Os autores observaram que crianças com baixo peso ao nascer tinham um risco aumentado de desenvolver DCV na vida adulta, independentemente de outros fatores de risco.³⁸ Como este mecanismo funcionaria? Quando o ambiente intrauterino é precário em termos de disponibilidade energética e qualidade nutricional, essa situação desencadearia uma resposta adaptativa do embrião ou feto, que optaria pelo desenvolvimento de órgãos chave, como o cérebro, em detrimento de outros, como as vísceras e, em especial, o sistema cardiovascular. Essa programação fetal teria como objetivo aumentar as chances de sobrevivência do feto e resultaria num metabolismo pós-natal alterado, o qual também teria o objetivo de aumentar as chances de sobrevivência sob condições de nutrição precárias e intermitentes. Por outro lado, essa alteração poderia ser no futuro adulto o gatilho para o surgimento das DCNT. Logo após o nascimento, na tentativa de compensar as deficiências nutricionais intrauterinas, ocorreria um ganho de peso exacerbado, que geraria sobrecarga no sistema metabólico, propiciando maior suscetibilidade às DCNT na adolescência e na fase adulta, o que poderia também contribuir para uma menor expectativa de vida.⁴¹ Em termos evolutivos, podemos imaginar que o ambiente intrauterino poderia servir como um “termômetro das condições ambientais de disponibilidade energética”. Em circunstâncias de grande falta de nutrientes, o embrião se prepararia para armazenar, já na primeira infância, o máximo possível de energia sob forma de gordura, garantindo assim sua sobrevivência e reprodução às custas de uma potencial morte precoce. Atualmente, o grande problema relacionado a esta questão diz respeito ao impacto das DCNT em populações com baixo desenvolvimento econômico e, por consequência, baixo aporte nutricional na gravidez. Além dos problemas epidemiológicos relacionados com a mortalidade infantil nesta fase, outros problemas também se acumulam nos indivíduos sobreviventes, já que eles acabam sendo mais suscetíveis às DCNT na fase adulta e idosa. Assim, pode-se dizer que as DCNT estão longe de serem doenças de pessoas com perfil socioeconômico e cultural mais elevado, atingindo toda a sociedade humana, ainda que por caminhos diferentes.

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E ESTRESSE OXIDATIVO: UM SUBPRODUTO DA PRIMEIRA TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA?

A teoria dos radicais livres, postulada primeiramente por Harman,³⁹ é outra teoria relacionada

com as DCNT e envolve diretamente o papel do metabolismo oxidativo no envelhecimento e na carga de morbimortalidade a ele relacionada. Harman propunha que a maioria das mudanças ligadas ao envelhecimento era causada aos danos moleculares causadas pelos radicais livres, ou ERO.³⁹ Essa teoria baseou-se na observação de que a irradiação em seres vivos levava à indução da formação de radicais livres, os quais diminuam o tempo de vida desses seres e produziam mudanças semelhantes ao envelhecimento.⁴⁰

O aparecimento da molécula de oxigênio na atmosfera e da vida aeróbia foi um marco na evolução dos seres vivos. Não só proporcionou enormes benefícios, mas também algumas desvantagens. Por exemplo, nos organismos aeróbios, a maior parte do oxigênio é reduzida a água dentro da mitocôndria, através da enzima citocromo oxidase, que transfere quatro elétrons ao oxigênio. Entretanto, em decorrência da sua configuração eletrônica (triplet 3O_2), cerca de 5% do oxigênio que se consome tem forte tendência a receber um elétron de cada vez, ou seja, a transferência de elétrons pode ser realizada em passos monoelétrônicos, com a formação de espécies intermediárias.⁴² Deste modo, aproximadamente 5% de todo o oxigênio consumido é convertido em ânion superóxido (O_2^-), que é uma das ERO.

As ERO são geradas em todos os organismos aeróbicos em condições metabólicas normais. Também ocorre a formação destes compostos em situações particulares, como pela exposição à radiação, produtos de células fagocitárias ativadas e drogas. São exemplos de ERO o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroxila ($\bullet OH$), o óxido nítrico ($NO\bullet$), o dióxido de nitrogênio ($NO_2\bullet$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

As ERO podem ser encontradas em praticamente todas as organelas intracelulares ou compartimentos, e podem interagir com proteínas, lipídios e ácidos nucléicos, causando danos a essas moléculas. Cada organela ou compartimento tem alvos potenciais para o dano oxidativo, bem como mecanismos para a eliminação do excesso de acumulação de ERO.⁴² Um desequilíbrio no balanço energético celular pode ocasionar um aumento na produção de $O_2^{\bullet-}$ e/ou outras ERO, ou uma ineficiência na maquinaria antioxidante endógena, gerando estresse oxidativo, o que é danoso para organismo como um todo. Alguns autores postulam o que o estresse oxidativo está na base da etiologia de diversas doenças associadas ao processo de envelhecimento⁴³⁻⁶² (Tabela 1).

Tabela 1. Relação de alguns estudos associando o estresse oxidativo com a etiologia das doenças crônicas não transmissíveis.

	Delineamento	População	Principais Resultados	Referências
<i>Neoplasias</i>				
Bexiga	Ensaio Clínico Controlado	Turquia – 25 pacientes com câncer de bexiga e 15 controles.	Detectaram alta oxidação lipídica em tecidos cancerosos e ainda baixa atividade das enzimas antioxidantes.	43
	Estudo de Coorte	Índia – 50 pacientes com câncer urotelial de bexiga e 40 controles.	Nível de estresse oxidativo aumentado e diminuição de defesas antioxidativas por vitaminas e enzimas.	44
Mama	Estudo de Caso-Controlado	Brasil – 93 casos de câncer de mama invasivo (metástase no linfonodo auxiliar-LIN+) e 188 controles.	LIN+ apresentaram maior frequência de genótipo VV da SOD2, associado com o marcador Ki-67 positivo. Alelo V da SOD2 está associado com altos níveis de O ₂ • ⁻ .	45
	Estudo Transversal com grupos de comparação	Índia – 60 mulheres pré e pós menopáusicas com câncer de mama.	Aumento da atividade das enzimas detoxificantes. Dano a proteínas, DNA e lipídio aumentado, principalmente em pacientes pré-menopausa.	46
	Estudo <i>in vitro</i>	Examinaram se o 25(OH)D(3) protege células epiteliais de mama.	papel protetor significativo de 25 (OH) D (3) contra o stresse em células epiteliais de mama.	47
Colorretal	Estudo <i>in vitro</i>	Turquia – Examinaram 58 biópsias de pacientes com câncer de colo retal.	Níveis das enzimas antioxidantes estavam aumentados nos tecidos cancerosos.	48
Rins	Estudo <i>in vitro</i>	Sérvia – 15 pacientes com câncer de rins – análise das enzimas antioxidantes em peças cirúrgicas de tecidos cancerosos e saudáveis.	Enzimas antioxidantes em tecidos tumorais apresentaram baixa atividade quando comparados com os saudáveis.	49
Pulmão	Estudo Transversal com grupos de comparação	Turquia – 38 pacientes com câncer de pulmão e 26 saudáveis. Realizaram a dosagem da formação dos metabólitos de oxigênio reativos no soro dos pacientes.	Os níveis de metabólitos de oxigênio reativos no soro foram significativamente maiores em pacientes doentes.	50
Fígado	Estudo Transversal com grupos de comparação	Marrocos – 96 casos, 122 controles. Avalia os diferentes polimorfismos de 3 genes antioxidantes e sua suscetibilidade ao carcinoma hepático.	Os genótipos deficientes para MnSOD e CAT apareceram com mais frequência nos indivíduos com carcinoma hepático.	51
Próstata	Estudo Transversal com grupos de comparação	Macedônia e Turquia – 312 indivíduos. Compara os níveis antioxidantes e marcadores do estresse oxidativo no plasma de indivíduos com câncer de próstata, hiperplasia benigna e indivíduos saudáveis.	Os indivíduos apresentaram resultados semelhantes em ambas as populações. Níveis aumentados de malondialdeído e baixa atividade das enzimas antioxidantes.	52
<i>Doenças cardiovasculares</i>				
Aterosclerose	Estudo Transversal com grupos de comparação	China – 150 casos e 122 controles. Avalia a relação entre tioredoxinas e homocisteína com Doença Coronária Arterial.	Pacientes com Doença Coronária Arterial apresentaram os níveis de tioredoxina-reductase e homocisteína aumentados.	53
Isquemia	Estudo Transversal com grupos de comparação	Nepal – 28 pacientes com isquemia cardíaca e 30 controles. Avaliou o nível de peroxidação lipídica e a atividade enzimática antioxidante no plasma e urina.	Os níveis de estresse oxidativo e a atividade enzimática antioxidante estavam aumentados em pacientes com isquemia.	54
<i>Doenças metabólicas</i>				
Diabetes Mellitus	Estudo Transversal com grupos de comparação	Turquia – 23 casos e 12 controles. Avalia a peroxidação lipídica e o potencial oxidante no eritrócito.	Observaram que em pacientes diabéticos o estresse oxidativo estava aumentado, provavelmente devido à hiperglicemia.	55

Tabela 1 (continuação)

	Delineamento	População	Principais Resultados	Referências
Obesidade	Estudo de Transversal com grupos de comparação	Sérvia – 178 pacientes e 134 controles. Avalia níveis oxidativos e compara a influência da obesidade na diabetes.	Pacientes obesos apresentaram níveis elevados de leptina e marcadores de estresse oxidativo.	56
Síndrome Metabólica	Revisão	Compara os aspectos entre as principais doenças relacionadas à Síndrome Metabólica	O desenvolvimento da Síndrome Metabólica está associado com o estresse oxidativo.	57
	Estudo Longitudinal	Estados Unidos – 8.808 adultos com idade >20 anos com ou sem Síndrome Metabólica entre o período de 1988-1994. Compararam concentrações circulantes de vitamina A, C, e E; e ésteres de retinol, carotenóides e selênio	Indivíduos com Síndrome Metabólica apresentaram níveis diminuídos de retinol, vitamina C, vitamina E e carotenóides em comparação aos indivíduos sem Síndrome Metabólica.	58
<i>Doenças neurodegenerativas</i>				
Doença de Alzheimer	Estudo Transversal com grupos de comparação	Estados Unidos – 30 pacientes com Alzheimer, 17 com demência vascular e 29 controles. Compara os parâmetros oxidativos.	Os níveis de estresse oxidativo foram caracterizados por diversos marcadores e em ambas as condições patológicas estavam aumentados.	59
Parkinson	Estudo Transversal com grupos de comparação	Argentina. Avalia o perfil oxidativo em pacientes com Parkinson (n=15), Alzheimer (n=18), Demência Vascular (n=15) e Controles (n=14).	Os marcadores de estresse oxidativo apresentaram atividade aumentada nos pacientes com Parkinson e alguns parâmetros foram compartilhados com as outras doenças.	60
Esclerose Amiotrófica Lateral	Estudo Transversal com grupos de comparação	França – 31 pacientes com EAL, 24 com Parkinson e 30 controles. Determinaram os níveis oxidativos e antioxidantes no plasma.	Os níveis de peroxidação lipídica estavam aumentados em ambas as doenças. A enzima SOD apresentou menor atividade em pacientes com EAL e GSH-Px foi menor em Parkinson.	61
Doença de Huntington	Estudo Transversal com grupos de comparação	Espanha. Analisaram os níveis plasmáticos de peróxido lipídico e lactato, bem como disfunções da mitocôndria e atividade de enzimas proteolíticas em pacientes sintomáticos e naqueles assintomáticos, mas com o genótipo da doença.	As concentrações plasmáticas de peróxido lipídico e lactato estavam aumentadas em pacientes sintomáticos e também apresentaram a atividade das peptidases diminuída.	62

Esse aumento na geração de ERO pode ser causado pelo próprio metabolismo do oxigênio, via reações enzimáticas e não enzimáticas, além da respiração celular.⁹ Quando as ERO são geradas por reações enzimáticas, as principais moléculas envolvidas são as lipoxigenases, cicloxigenases, óxido nítrico sintetase, peroxidases e outras proteínas heme.⁶³ Para conter os danos causados pelos ERO, as células são providas de mecanismos de defesa enzimáticos ou não enzimáticos. Uma variedade de moléculas desempenha a função antioxidante não enzimática, tais como as solúveis em água, como a glutatona e o ascorbato, e as solúveis em lipídeos, como o α -tocoferol e o ubiquinol. Defesas enzimáticas incluem moléculas que são capazes de remover ou neutralizar as ERO, como as enzimas superóxido dismutases (SODs), glutatona peroxidases (GPXs), peroxiredoxinas (PRXs) e catalases (CATs).⁴¹

Os antioxidantes não enzimáticos ou exógenos são obtidos basicamente de alimentos de origem vegetal e desempenham um papel complementar na prevenção de processos deletérios das ERO no organismo, minimizando seus efeitos.^{64,65} Evidências sugerem que esse balanço redox foi alterado ao longo dos últimos 10.000 anos passados. A homeostasia orgânica foi construída ao longo do Paleolítico, sujeita a um ambiente interno e externo baseado na oscilação entre alta ingestão calórica, fome e intenso gasto energético, a qual proporcionou a seleção e adaptação do genoma e do metabolismo energético humano. Alimentos ricos em carboidratos simples, de fácil absorção, gorduras saturadas, sal e potássio foram introduzidos na dieta em detrimento de fibras, vitaminas e compostos bioativos com potencial antioxidante.¹⁴ A abundância de alimentos e o sedentarismo fazem com que as

células funcionem num ciclo retroalimentável ou crie um “ciclo vicioso”, como no caso da diabetes tipo 2, na qual ocorre um aumento nos níveis glicêmicos, sem que a glicose consiga entrar nas células, ao mesmo tempo em que há um aumento na liberação de insulina, resultando em hiperinsulinemia.

As células obtêm a energia de que necessitam através da oxidação dos nutrientes. Essa energia possibilita algumas transformações químicas e de trabalho, tais como síntese química de moléculas, trabalho mecânico, alterações de gradientes osmóticos e elétricos e transferência de informação genética.²⁹ Durante estas reações é liberada muita energia sob a forma de calor para o meio externo, levando a um aumento de entropia (grandeza que, em termodinâmica, permite avaliar a degradação da energia de um sistema). Todas essas reações que envolvem um fluxo de elétrons são designadas de reações de oxidação-redução.²⁹ Contudo, o aumento de lipídeos e carboidratos na dieta induz a um aumento de produção de $O_2\cdot^-$ pela cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria. A evolução humana fluiu em direção ao melhor aproveitamento e armazenamento energético, visando a manutenção e o reparo orgânico, tendo em vista os longos períodos de escassez de alimentos, intempéries climáticas e ambientais. O excesso de lipídeos é armazenado nos adipócitos, e o de glicose, sob forma de glicogênio e triglicerídeos, nos músculos e hepatócitos. Entretanto, como anteriormente comentado, como esse padrão energético foi bruscamente alterado em termos evolutivos, a quantidade de entrada de energia nas células é muito maior do que a saída (*feedback* negativo), causando um armazenamento maior de gordura. Esse desbalanço entre entrada e saída de energia é extremamente prejudicial, pois na presença de maior quantidade de glicose, lipídeos e proteínas disponíveis para o ciclo do ácido cítrico, mais doadores de H^+ se formarão, aumentando o gradiente de prótons e a produção de $O_2\cdot^-$ e de outras ERO e promovendo danos às macromoléculas celulares.⁶⁶ As ERO, por serem altamente reativas, tendem a reagir com lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, em especial o DNA. A reação com lipídios (peroxidação lipídica) é um processo irreversível, e as células não possuem mecanismos capazes de utilizar os produtos finais. A incapacidade de realizar o *turnover* (processamento ou reutilização) desses produtos tem efeitos cumulativos. Por este motivo, tem sido sugerido que a lipoperoxidação está diretamente associada ao processo de senescência celular via alterações na estrutura e fluidez da membrana, o que causa importantes alterações funcionais, como aumento da permeabilidade vascular, reação inflamatória e quimiotaxia leucocitária.^{42, 67} Por

outro lado, oxidação de proteínas afeta todo o sistema celular e corporal, porque age na sua estrutura e função. Por exemplo, o aumento da glicemia gera estresse oxidativo que permite uma reação de glicação de proteínas, como é o caso da formação da hemoglobina glicosilada (ou hemoglobina glicada), utilizada como marcadora da eficiência do controle glicêmico em pacientes diabéticos. Danos oxidativos na molécula do DNA, por sua vez, predispõem as células não só ao acúmulo de importantes disfunções, mas ao aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de neoplasias. Desse modo, podemos considerar que o efeito do estresse oxidativo no organismo é de alto impacto, em cascata e sistêmico.

Alterações da dieta humana, a partir de uma dieta paleolítica até o padrão atual de consumo, têm resultado em mudanças profundas na epidemiologia das doenças. Isto influenciou negativamente os parâmetros dietéticos sabidamente relacionados à saúde, resultando em aumento da obesidade, DCV, diabetes e câncer. Alguns estudos de intervenção mimetizando padrões alimentares do Paleolítico têm demonstrado resultados promissores com mudanças favoráveis nos fatores de risco para DCV e diabetes. Os autores sugerem que seria vantajoso investir na promoção de alimentos funcionais que o homem do Paleolítico consumia, como por exemplo, ácidos graxos ômega-3, polifenóis, fibras e esteróis vegetais, devido aos seus efeitos antioxidantes benéficos à saúde, reduzindo o risco de DCNT.⁶⁸ Alguns estudos mostram que dietas pobres em compostos antioxidantes aumentam o risco para DCV e diabetes.⁵⁸ Contudo, adotar um estilo de vida saudável (dieta rica em antioxidantes e fibras, atividade física moderada e regular) e um ambiente ecologicamente equilibrado necessita de investimentos em políticas de educação para a promoção da saúde, pautadas em uma abordagem integrada e interdisciplinar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais a literatura sugere que o estresse oxidativo está na base da etiologia das DCNT, principalmente das DCV, diabetes tipo 2 e câncer. O estresse oxidativo promove danos às macromoléculas e à membrana celular, causando disfunção endotelial, aumento do processo inflamatório, disfunção mitocondrial e alteração do padrão de metilação do DNA, o que poderá levar ao desenvolvimento de doenças. As evidências científicas sugerem que a quebra da homeostase do metabolismo oxidativo provavelmente ocorreu quando os humanos deixaram de ser nômades, tornando-se sedentários e, conseqüentemente, alterando o seu hábito alimentar, no Neolítico. Isso acarretou

distúrbios metabólicos e instabilidade genômica (aumentando a probabilidade de ocorrerem mutações e aberrações cromossômicas), principalmente devido ao excesso de ERO resultantes da respiração celular. Esta hipótese torna-se consistente, uma vez que alguns autores mostram que a mitocôndria produz mais radical livre quando o organismo está em repouso, respirando em ritmo lento e consumindo pouco oxigênio. Quando a mitocôndria está trabalhando ativamente, mais oxigênio é consumido e menos ERO são geradas.^{69,70} Em paralelo, outros autores demonstraram que quando ocorre uma formação excessiva de glicose-6-fosfato, isso devido ao excesso de glicose na corrente sanguínea, ocorre uma estagnação dessa atividade, a respiração celular fica lenta e a glicose não é mais consumida reproduzindo os sintomas da diabetes.⁷¹⁻⁷³ Desta forma, parece que o sedentarismo aliado a uma dieta hipercalórica são fatores que promovem um desequilíbrio no metabolismo energético celular, sugerindo que o estresse oxidativo pode ser um evento primário e desencadeador de DCNT, e não um evento subsequente.⁷⁴

Dentro deste contexto, é importante ponderar alguns aspectos cruciais para o entendimento de como o ser humano evoluiu a partir do paleolítico: 1) a conformação anatômica músculo-esquelética humana é destinada para o movimento (longas caminhadas, dispersão continental e fugas de animais selvagens e de catástrofes ambientais); 2) a arcada dentária mais aberta é característica de homínídeos e reflete a alimentação onívora (diversificada); 3) o cérebro e a caixa craniana maiores proporcionaram a inteligência, a articulação da fala e diferenças comportamentais (necessita de um aporte energético mais denso, porém de qualidade); 4) o sistema gastrointestinal mais eficiente (estômago e intestino maiores) proporcionava um maior armazenamento do alimento rico em fibras insolúveis e uma absorção mais lenta do mesmo para prover energia em tempos de escassez de alimento; e 5) um ambiente natural saudável sem contaminação do solo, água e ar por poluentes.^{13,23,75,76} Entretanto, ao longo da evolução, o ser humano, com suas ações, alterou profundamente o equilíbrio entre o seu estilo de vida e o meio ambiente. Estilo de vida que passou a ser sedentário, com menos horas de sono, com dieta hipercalórica, de rápida absorção intestinal e pouco diversificada, consumo de tabaco, álcool e medicamentos de forma indiscriminada e com a adoção de uma conduta não eticamente ecológica em relação ao meio ambiente. Com relação ao meio ambiente, é fundamental levar em consideração o profundo impacto negativo que o processo industrial e seus subprodutos tóxicos causaram à saúde, não somente dos humanos, mas de toda a vida na Terra. Um exemplo desse

efeito danoso em humanos diz respeito à epidemia de obesidade no mundo. Segundo Baillie-Hamilton,⁷⁷ a causa da epidemia de obesidade em sociedades industrializadas, como Estados Unidos e Inglaterra, ultrapassa a questão de manter um padrão de dieta e atividade física saudável. O fator desencadeador desse distúrbio do peso seriam os subprodutos tóxicos que a indústria libera diariamente no solo, na água e no ar, e que acabam sendo incorporados nas células adipócitas.⁷⁷ Durante a perda de peso, os adipócitos se encolhem e liberam essas substâncias de volta para a corrente sanguínea, atacando órgãos vitais como cérebro, fígado e rins. Diversos estudos têm mostrado que esses produtos químicos atuam como disruptores endócrinos, alterando profundamente o metabolismo dos organismos, desencadeando processos tumorais, neurodegenerativos e ganho de peso.⁷⁸⁻⁸¹

Esse conjunto de fatores incide diretamente sobre os nossos genes e pode levar a mutações e/ou modificação do padrão de expressão gênica (epigenética), alterando dramaticamente o metabolismo celular. Isso pode provocar queda do metabolismo basal, levando a maior produção de ERO e maior probabilidade de incidência de DCNT nas populações. Nesse contexto, é essencial investir em uma agenda científica e tecnológica de investigação interdisciplinar para se elucidar os fatores envolvidos na etiologia e os mecanismos fisiopatológicos das DCNT, que, em última instância seja aplicável à saúde pública. E esse planejamento deve passar necessariamente pelo profundo conhecimento antropológico, geográfico, ecológico, epidemiológico e genético, integrados aos princípios evolutivos, para a construção de planos de ação que possibilitem identificarmos indivíduos que são mais suscetíveis a desenvolver DCNT, bem como ao combate da incidência dessas doenças ao longo do envelhecimento das populações.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa Nacional de Pós-Doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa e auxílio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde; 2007. Cadernos de Atenção Básica. 2007(19):1-192. [Série A. Normas e Manuais Técnicos]. [acesso em 2011 jun 27]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad19.pdf>
2. Taufer M, Peres A, Sá PG, et al. Is the Val16Ala manganese superoxide dismutase polymorphism a candidate gene associated to the aging process? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:432-8.

3. Gottlieb MG, Schwanke CH, Santos AF, et al. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genet Mol Res.* 2005;4: 691-703.
4. Montano MAE, Barrio LJP, Gottlieb MG, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity. *Mol Cell Biochem.* 2009;328:33-40.
5. Gottlieb MG, Bodanese LC, Schwanke CHA, et al. O papel do estresse oxidativo e do status antioxidante no diabetes mellitus tipo 2: relevância para a cardio-geriatria. In: Carla HA, Schwanke, RHS, organizadores. *Atualização em geriatria e gerontologia: da pesquisa básica à prática clínica.* Porto Alegre: EDIPUCRS; 2008. p.103-22.
6. Banfi G, Iorio EL, Corsi MM. Oxidative stress, free radicals and bone remodeling. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1550-5.
7. Mangialasche F, Polidori MC, Monastero R, et al. Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev.* 2009;8: 285-305.
8. Rao KS. Free radical induced oxidative damage to DNA: relation to brain aging and neurological disorders. *Indian J Biochem Biophys.* 2009;46:9-15.
9. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47-95.
10. Jones CW, Clark JH, editors. *Applications of hydrogen peroxide and derivatives.* Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1999.
11. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357:593-615.
12. Matés JM, Pérez-Gomez C, Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999;32:595-603.
13. Armelagos GJ, Brown PJ, Turner B. Evolutionary, historical and political economic perspectives on health and disease. *Soc Sci Med.* 2005;61:755-65.
14. Simopoulos AP. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, editor. *Antioxidants in nutrition and health.* Boca Raton: CRC Press; 1999. p. 65-88.
15. Strehler BL. Genetic instability as the primary cause of human aging. *Exp Gerontol.* 1986; 21:283-319.
16. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Bull World Health Organ.* 2001;79:161-70.
17. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cien Saude Colet.* 2004;9:897-908.
18. Omran AB. The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q.* 1971;49:509-37.
19. Eaton SB, Strassman BI, Nesse RM, et al. Evolutionary health promotion. *Prev Med.* 2002;34:109-18.
20. Eaton S, Konner M. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985;312:283-89.
21. Sprent JFA. Parasitism, immunity and evolution. In: Leeper GS, editor. *The evolution of living organisms: a symposium to mark the centenary of Darwin's 'origin of species' and of the Royal Society of Victoria held in Melbourne, December 1959.* Melbourne: Melbourne University Press; 1962. p.149-65.
22. Cockburn TA. The evolution of human infectious diseases. In: Cockburn A, editor. *Infectious diseases: their evolution and eradications.* Springfield: Charles C. Thomas; 1967. p. 84-107.
23. Futuyma DJ. *Biologia evolutiva.* 2ª ed. Ribeirão Preto: SBG; 2003.
24. Hoberg EP, Jones A, Rausch RL, et al. A phylogenetic hypothesis for species of the genus *Taenis* (Eucestoda: Taeniidae). *J Parasitol.* 2000;86:89-8.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em 30 de Setembro de 2010.
26. Drexler M. *Secret agents: the menace of emerging disease.* Washington: John Henry Press; 2002.
27. Morse SS. The public health threat of emergence of infectious diseases. *J Nutr.* 1997; 127:951s-957s.
28. World Health Organization. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a WHO Study Group.* WHO Tech Rep Series. 2003(916):1-149.
29. Silverthorn DU. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
30. Gottlieb MG. Hipótese da modificação oxidativa na aterosclerose em humanos. *Rev Bras Clin Ter.* 2006;3:120-6.
31. Gottlieb MG, Schwanke CHA, Bodanese LC, et al. Status antioxidantes, diabetes Mellitus II e aterosclerose. *Saúde Pesq.* 2009;2:99-106. [acesso 2011 jun 27]. Disponível em: <http://www.cesumar.br/pesquisa/periodicos/index.php/saudpesq/article/view/929/729>.
32. Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res.* 2008;102:401-14.
33. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31:1235-9.
34. Eckel R, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
35. Gottlieb MG, Carvalho D, Schneider RH, et al. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2007;10:273-83.
36. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, et al. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:778-83.
37. Martin GM, Oshima J. Lessons from human progeroid syndromes. *Nature.* 2000;408:263-6.
38. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, et al. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999;319:1403-7.
39. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11:298-300.
40. Gottlieb MG, Cruz IBM, Bodanese LC. Origem da síndrome metabólica: aspectos genéticos-evolutivos e nutricionais. *Sci Med (Porto Alegre).* 2008;18:31-8.
41. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 2ª ed. Oxford: Clarendon; 1989.
42. Cai J, Yang J, Jones DP. Mitochondrial control of apoptosis: the role of cytochrome c. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1366:139-49.
43. Bayraktar N, Kilic S, Bayraktar MR, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in cancerous bladder tissue and their relation with bacterial infection: a controlled clinical study. *J Clin Lab Anal.* 2010;24:25-30.
44. Badjatia N, Satyam A, Singh P, et al. Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol.* 2010;28:360-7.

45. Bica CG, Silva LLM, Toscani NV, et al. Polymorphism (ALA16VAL) correlates with regional lymph status breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;196:153-8.
46. Vinothini G, Nagini S. Correlation of xenobiotic-metabolizing enzymes, oxidative stress and NFkappaB signaling with histological grade and menopausal status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin Chim Acta.* 2010;41:368-74.
47. Peng X, Vaishnav A, Murillo G, et al. Protection against cellular stress by 25-hydroxyvitamin D(3) in breast epithelial cells. *J Cell Biochem.* 2010;110:1324-33.
48. Kecek Y, Paydas S, Tuli A, et al. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. *Eur J Intern Med.* 2009;20:403-6.
49. Pljesa-Ercegovac M, Mimic-Oka J, Dragicevic D, et al. Altered antioxidant capacity in human renal cell carcinoma: role of glutathione associated enzymes. *Urol Oncol.* 2008;26:175-81.
50. Gencer M, Ceylan E, Aksoy N, et al. Association of serum reactive oxygen metabolite levels with different histopathological types of lung cancer. *Respiration.* 2006;73:520-4.
51. Ezzikouri S, El Feydi AE, Afifi R, et al. Polymorphisms in antioxidant defence genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Moroccan population. *Free Radic Res.* 2010;44:208-16.
52. Arsova-Sarafnavska Z, Eken A, Matevska N, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Clin Biochem.* 2009;42:1228-35.
53. Wu Y, Yang L, Zhong L. Decreased serum levels of thioredoxin in patients with coronary artery disease plus hyperhomocysteinemia is strongly associated with the disease severity. *Atherosclerosis.* 2010;212:351-5.
54. Maharjan BR, Jha JC, Adhikari D, et al. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in ischemic heart disease patients from western region of Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2008;10:20-4.
55. Büyükkoçak S, Oztürk HS, Tamer MN, et al. Erythrocyte oxidant/antioxidant status of diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:228-30.
56. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, et al. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:156-63.
57. Hopps E, Noto D, Caimi G, et al. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:72-7.
58. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. *Diabetes.* 2003;52:2346-52.
59. Gustaw-Rothenberg K, Kowalczyk K, Stryjecka-Zimmer M. Lipids' peroxidation markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10:161-6.
60. Serra JA, Domínguez RO, de Lustig ES, et al. Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in living Parkinson's, Alzheimer's and vascular dementia patients. *J Neural Transm.* 2001;108:1135-48.
61. Baillet A, Chantepedrix V, Trocmé C, et al. The role of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *Neurochem Res.* 2010;35:1530-7.
62. Duran R, Barrero FJ, Morales B, et al. Oxidative stress and plasma aminopeptidase activity in Huntington's disease. *J Neural Transm.* 2010;117:325-32.
63. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* Oxford: Oxford University Press; 1999.
64. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants and risk of breast cancer. *Cancer Res.* 1999;59:602-6.
65. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1995;41:36-46.
66. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997;416:15-8.
67. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnosis indices of lipid peroxidation tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1990;9: 515-40.
68. Jew S, AbuMweis SS, Jones PJ. Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J Med Food.* 2009;12(5):925-34.
69. Silva WS, Puyou AG, Puyou MTG, et al. Mitochondrial bound hexokinase: activity as a preventive antioxidant defense: steady state ADP formation as a regulatory mechanism of membrane potential and reactive oxygen species generation in mitochondria. *J Biol Chem.* 2004;279:39846-55.
70. Santiago A, Chaves E, Oliveira M, et al. Reactive oxygen species generation is modulated by mitochondrial kinases: correlation with mitochondrial antioxidant peroxidases in rat tissues. *Biochimie.* 2008;90:1566-77.
71. Oliveira MF, Silva WS, Puyou AG, et al. Antioxidant role of mitochondrial bound hexokinase. *Free Radic Biol Med.* 2005;139:119-24.
72. Meyer LE, Machado LB, Santiago APSA, et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J Biol Chem.* 2006;281:37361-71.
73. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4673-6.
74. Leonard WR, Robertson ML. Evolutionary perspectives on human nutrition: the influence of brain and body size on diet and metabolism. *Am J Human Biol.* 1994;6:77-88.
75. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, et al. Anatomical study of the length of the human intestine. *Surg Radiol Anat.* 2002;24:290-4.
76. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the Global Obesity Epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002;8:185-92.
77. Antonio MT, Corpas I, Leret ML. Neurochemical changes in newborn rat's brain after gestational cadmium and lead exposure. *Toxicol Lett.* 1999;104:1-9.
78. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, et al. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999;401:763-64.
79. Tremblay A, Doucet E. Obesity: a disease or a biological adaptation? *Obes Rev.* 2001;1:27-35.
80. Tai KK, Truong DD. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT)-induced cell death in dopaminergic SHSY-5Y cells. *Neurosci Lett.* 2010;482:183-7.
81. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74:1055-61.