

RESTRIÇÃO CALÓRICA X LONGEVIDADE: BASES CIENTÍFICAS PARA UMA VIDA LONGA E SAUDÁVEL

Caloric Restriction X Longevity: Scientific Basis for a Long and Healthy Life

Fábia Benetti¹
Emanueli Wegner²
Dionara Simoni Hermes Volkweis³
Tais Fátima Soder⁴

Recebido em: 06 fev. 2016
Aceito em: 02 mai. 2016

RESUMO: O processo de envelhecimento é um fenômeno progressivo, comum a todos os seres vivos, caracterizado por modificações fisiológicas, bioquímicas e psicológicas. O excesso de peso nessa faixa etária é uma condição que desperta interesse desde a antiguidade, e diferentes modalidades terapêuticas buscam a melhor forma de combater essa doença. Dentre essas modalidades, a comunidade científica vem estudando a teoria da restrição calórica (RC), caracterizada pela redução de calorias de 20-40% abaixo das necessidades. Neste contexto esta revisão de literatura visa elucidar as principais evidências dos efeitos da restrição calórica na longevidade, discutindo os possíveis mecanismos envolvidos neste processo. O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, na qual se realizou a busca de artigos científicos através das bases de dados MEDLINE, LILACS, SCIELO e PubMed, entre os anos de 2001 e 2016, não descartando estudos clássicos, nos idiomas de português e inglês. Os mecanismos de ação da RC permanecem pouco esclarecidos, porém, algumas hipóteses têm sido propostas, como a hipótese da redução de gordura corporal e sinalização da insulina, a hipótese da redução da produção de radicais livres e atenuação de danos oxidativos. A RC parece ter a capacidade de induzir diversas alterações endócrino-metabólicas benéficas para a saúde dos modelos experimentais nos quais foi testada, inclusive promovendo a redução dos riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Nos seres humanos os seus benefícios ainda não foram totalmente comprovados, necessitando de mais estudos para se chegar a conclusões definitivas a respeito do tema em questão.

Palavras-chave: Restrição calórica. Nutrição. Envelhecimento. Longevidade.

ABSTRACT: The aging process is a progressive phenomenon, common to all living beings, characterized by physiological, biochemical and psychological changes. The overweight in this age group is a condition that arouses interest from ancient times and different therapeutic modalities seek the best way to combat this disease. Among these methods, the scientific community has been studying the theory of caloric restriction

¹ Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano. Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI)-Campus de Frederico Westphalen. E-mail: benetti@uri.edu.br.

² Nutricionista Graduada pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI)-Campus de Frederico Westphalen. E-mail: emanueliwegner@gmail.com.

³ Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano. Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI)-Campus de Frederico Westphalen. E-mail: dshermes@uri.edu.br.

⁴ Nutricionista. Mestranda em educação. Orientadora Educacional da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI)-Campus de Frederico Westphalen. E-mail: soder@uri.edu.br.

(CR), characterized by a reduction of 20-40% calories below ad libitum. The RC of the underlying mechanisms remain poorly understood, however, some hypotheses have been proposed, such as the possibility of reducing body fat and insulin signaling, the possibility of reducing the production of free radicals and oxidative damage mitigation. The RC seems to have the ability to induce several endocrine-metabolic changes beneficial to the health of experimental models in which it was tested, including promoting the reduction of risks to the development of chronic diseases. In humans its benefits have not been fully proven, requiring further studies to reach definitive conclusions about the topic.

Keywords: Caloric restriction. Nutrition. Aging. Longevity.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno progressivo, comum a todos os seres vivos, sendo caracterizado por modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas. Esse processo é complexo, variando de indivíduo para indivíduo, associado a uma perda gradual das funções fisiológicas, regulada por fatores genéticos e ambientais. Podendo ser acelerado por uma série de fatores, que podem ser físicos – como alimentação inadequada, tabagismo, etilismo, contato com substâncias nocivas – e psicológicos – vida afetiva, interação social entre outros (CENTENARO et al., 2010; GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

No contexto da transição demográfica verificam-se alterações na distribuição etária da população mundial nas últimas décadas, em razão da expansão da expectativa de vida. A população mundial vem passando por um nítido processo de desenvolvimento demográfico, que segundo a Organização das Nações Unidas (ONU) denomina-se a Era do Envelhecimento, o período compreendido entre os anos de 1975 a 2025 (CAVALCANTI et al., 2010).

Como consequência do envelhecimento populacional, observam-se também mudanças no perfil epidemiológico e nutricional da população. Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada em 2002-2003 e em 2008-2009, mostraram o estado nutricional dos brasileiros, apontando para o crescimento do número de idosos obesos. Salienta-se ainda que embora ocorresse um decréscimo na prevalência de obesidade com o aumento da idade, o percentual de obesidade nesta população elevou-se dos anos de 2003 até 2009, passando de 17,1% para 21,3% na faixa etária de 55 a 64 anos, 14% para 17,9% na categoria de 65 a 74 anos e 10,5% para 15,8% nos idosos com 75 anos e mais (BRASIL, 2004; BRASIL, 2010).

A prevalência da obesidade cresce em todas as faixas etárias e alguns dos fatores que contribuem para a ascensão desta epidemia é a transição nutricional. A transição nutricional corresponde às mudanças dos padrões nutricionais, modificando a dieta das pessoas e se correlacionando com mudanças sociais, econômicas e demográficas. Este fenômeno é caracterizado pelo aumento do fornecimento de energia pela dieta, e sedentarismo, e é hoje, o que podemos chamar de estilo de vida ocidental contemporâneo

(SILVEIRA; KAC; BARBOSA, 2009; GOTTLIEB et al., 2011).

O excesso de peso é uma condição que desperta interesse desde a antiguidade, e infinitas modalidades terapêuticas vêm sendo estudadas buscando-se a melhor terapia para combater esta doença. Objetivando proporcionar ao indivíduo saúde, qualidade de vida, longevidade e um envelhecimento saudável (TARDIDO; FALCÃO, 2006).

Dentre as teorias mais discutidas para o controle do peso, e aumento da longevidade destaca-se a teoria da Restrição calórica (RC). Caracteriza pela redução da ingestão de calorias de 20-40%, abaixo das necessidades, sem desnutrição, é uma das formas de intervenção nutricional mais amplamente discutidas na atualidade para estender o tempo de vida (KOUBOVA; GUARENTE, 2003).

O primeiro estudo científico demonstrando os efeitos da restrição calórica na longevidade foi realizado em 1935 por McCay e colaboradores, utilizando ratos como modelo experimental. Nesta pesquisa, foi observado que a RC quando aplicada após a puberdade, aumentou a expectativa de vida, além de prevenir ou atenuar a severidade de doenças crônicas em roedores (McCAY; CROWEL; MAYNARD, 1935 apud MELO, 2013).

Desde esta apresentação inicial por McCay et al. em 1935, comprovando o fato de que a restrição calórica (RC) aumenta a longevidade máxima em ratos, houve vários estudos que mostram que a RC retarda envelhecimento em leveduras, moscas, vermes, peixes e camundongos (KOTAS; GORECKI; GILLUM, 2013; MOHAMMADI et al., 2014; QUINONES et al., 2014; SCHLEIT et al., 2011). A terapia da RC vem sendo muito discutida como sendo um ponto chave para se viver mais tempo.

Neste contexto esta revisão de literatura visa elucidar as principais evidências dos efeitos da restrição calórica na longevidade, discutindo os possíveis mecanismos envolvidos neste processo.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica, onde foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2001 e 2014, não descartando publicações antigas e que também são relevantes na área, nos idiomas de português e inglês. Foi realizada busca de artigos científicos através das bases de dados MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e PubMed. Como descritores utilizou-se: “caloric restriction” e também combinações junto à “nutrition”, “aging” e “longevity”. Dentre os artigos provenientes da busca incluíam-se artigos de revisão, teses, estudos observacionais e ensaios clínicos. Percebida a relevância, também se buscou diretamente referências indicadas.

MECANISMOS DE ATUAÇÃO DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NA LONGEVIDADE

Embora os benefícios de RC sejam conhecidos há muitos anos, o seus mecanismos de ação permanecem pouco esclarecidos. Sua complexidade reside em múltiplos efeitos, incluindo metabólico, neuroendócrino, e mudanças apoptóticas, que variam em intensidade e apresentam diferenças marcantes entre os sistemas de órgãos específicos. Apesar desses mecanismos biológicos ainda não terem sido completamente descobertos, algumas hipóteses de mecanismos de atuação têm sido propostas, como a hipótese da redução de gordura corporal e sinalização da insulina (KOUBOVA; GUARENTE, 2003), e hipótese da redução da produção de espécie reativa de oxigênio e atenuação dos danos oxidativos (YU, 2006; GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

REDUÇÃO DE GORDURA CORPÓREA E SINALIZAÇÃO DA INSULINA

Segundo esta hipótese a baixa ingestão de energia proveniente da dieta ocasiona uma redução da concentração de glicose no sangue, o que inicia uma alteração fisiológica importante durante a restrição calórica, que levará a uma diminuição da produção de insulina pelas células β do pâncreas. Essa diminuição terá como consequência a diminuição do tecido adiposo, principalmente o tecido adiposo branco, um órgão endócrino que apresenta diferentes funções, como estocar gordura e a produção de diferentes hormônios ativos em todo o organismo como: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), resistina, adiponectina e leptina (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009; KOUBOVA; GUARENTE, 2003).

Com a alteração do depósito de gordura no tecido adiposo branco poderia modificar a secreção desses hormônios, liberando maior concentração de adiponectina e menor concentração de TNF- α , melhorando a sensibilidade à insulina em diversos tecidos, como muscular e hepático. Essas mudanças endócrino metabólicas poderiam aumentar ainda mais a expectativa de vida (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

Ao nível fisiológico, os efeitos da RC são muito bem caracterizados, iniciam com uma fase aguda, trata-se do período de imposição da dieta, seguida por um período adaptativo, alcançando um estado fisiológico alterado e estável. As principais alterações são a diminuição da temperatura corporal, dos níveis sanguíneos de glicose e insulina, redução do peso e da gordura corporal (GUARENTE; PICARD, 2005).

Ao descrever os mecanismos estudados até o ano de 2010, Baur (2010) ressaltou a necessidade de esforços continuados para elucidar as vias de sinalização que mediam a resposta à RC em mamíferos, a fim de aproveitar ao máximo o potencial desta terapia para melhorar a saúde humana e evitar doenças do envelhecimento.

RESTRIÇÃO CALÓRICA E A REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E DE

DANOS OXIDATIVOS

Radicais livres (RL) são átomos ou moléculas que possuem elétrons livres não-pareados em sua camada orbital externa, o que explica sua instabilidade e elevada reatividade. A condição de ímpar pode originar-se pela perda ou ganho de um único elétron (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; POLJSAK et al., 2011). Um desequilíbrio entre a taxa de geração e a capacidade de remoção dos RL, resulta em estresse oxidativo, que pode ser causa direta de uma patologia ou estar associado a uma forma de perpetuar o dano oxidativo contra células e tecidos causado por outro processo patológico (SULTANA; PERLUIGI; BUTTERFIELD, 2012).

A produção de RL é parte integrante do metabolismo e está presente em condições normais do organismo, envolvida na produção de energia, regulação do crescimento celular, fagocitose e síntese de substâncias importantes, tais como, hormônios e enzimas. Em contrapartida, seu excesso apresenta efeitos prejudiciais, tais como, a peroxidação lipídica de membrana e agressão às proteínas dos tecidos, às enzimas, carboidratos e DNA. Para contrabalançar essa produção e seus potenciais efeitos negativos, o organismo dispõe de um sistema antioxidante (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; RAJENDRASOZHAN et al., 2008).

Os danos celulares podem ser provocados por espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio. Também resultam do ataque a macromoléculas que escapam à sua neutralização, ou quando ocorre um desequilíbrio entre os sistemas oxidantes e antioxidantes onde os primeiros sejam predominantes. Estes efeitos têm sido associados ao envelhecimento e desenvolvimento de patologias (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007; VASCONCELOS et al., 2007).

A restrição calórica é capaz de modular mudanças biológicas relacionadas ao envelhecimento, como síntese e degradação protéica, geração de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio), peroxidação lipídica e funções mitocondriais, e amenizar condições de lesões patológicas, como tumores e catarata. A RC pode prorrogar o tempo de vida, devido a resistência às EROs e a diminuição da produção destas espécies (MANNARINO, 2009; MANNARINO et al., 2010).

A teoria da geração de EROs sugere que, embora o organismo possa ter mecanismos de defesa e reparação para lidar com os danos do metabolismo intracelular, uma pequena quantidade dessas espécies ultrapassa nossas defesas e reage com as estruturas celulares provocando um dano irreparável. (SAMPAIO; MORAES, 2010).

RESTRIÇÃO CALÓRICA E A ATIVAÇÃO DAS SIRTUÍNAS

As sirtuínas compreendem um grupo de proteínas desacetilizadoras dependentes da coenzima NAD⁺ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo), envolvidas no controle do metabolismo energético e associadas à longevidade. As sirtuínas constituem novos alvos

terapêuticos para muitas doenças relacionadas à idade, para a maioria das doenças metabólicas, como diabetes e obesidade. Na atualidade os pesquisadores têm dado especial atenção ao estudo das sirtuínas, devido à descoberta de suas diversas funções fisiológicas no metabolismo, envelhecimento e doenças relacionadas à idade. (HENRRANZ; SERRANO, 2010; RALSER; MICHEL; BREITNBACH, 2012; KAZANTSEV; OUTEIRO, 2012).

Organismos como bactérias, codificam apenas uma sirtuína, eucariotos possuem múltiplas e as leveduras contém quatro (Sir1, Sir 2, Sir3, Sir4). Em mamíferos esta família consiste em sete membros (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7) e diferenciam-se quanto à função e localização celular (GAN; MUCKE, 2008).

Diversos pesquisadores relatam que as proteínas sir2 podem através da RC regular a longevidade, aumentando níveis de NAD⁺ disponível. A atividade do gene sir2 provavelmente é elevada, resultando em maior silenciamento e, como consequência, uma vida mais longa, sendo que a superexpressão do gene resulta em prolongamento da longevidade (HERRANZ; SERRANO, 2010), enquanto a supressão da sir2 diminui o tempo de vida útil (LIN et al., 2002; KAEBERLEIN et al., 2010).

A restrição calórica estimula as sirtuínas que inibem a expressão do fator de transição nuclear Kappa B (NF-kB), reduzindo a inflamação, a imunossenescência e o envelhecimento celular. As sirtuínas desempenham funções como a regulação do tempo de vida, reparo de danos no DNA, resistência celular ao estresse e regulação metabólica (HENRRANZ; SERRANO, 2010).

A expressão do gene sir2 e sua atividade nos tecidos são fortemente afetadas por mudanças no ambiente, como dieta e estilo de vida. Alguns dos fatores apresentados por influenciarem a expressão destes genes incluem: RC, exercícios físicos, álcool, fumo, estresse oxidativo, administração de compostos antioxidantes como resveratrol, quercetina e melatonina (KELLY, 2010).

Diferentes autores sugerem que a modulação das sirtuínas seja, no futuro, um possível caminho para aliviar os efeitos e complicações do envelhecimento (WESTPHAL; DIPP; GUARENTE, 2007; OUTEIRO; MARQUES; KAZANTSEV, 2008) como a diabetes, o câncer, as doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (MICHAN; SINCLAIR, 2007).

Pesquisas realizadas com leveduras investigando os efeitos da RC indicam que a sir2 é necessária para a extensão da vida útil replicativa quando utilizado meio de cultura na concentração de 0,5% de glicose. Observou-se que, nestas condições, a vida do modelo experimental em questão aumentou 25% em relação ao meio de cultivo utilizando 2% de glicose, bem como, se verificou que a eliminação da sir2 impediu a extensão do tempo de vida (LIN et al., 2002).

Kaeberlein et al. (2010) colaboram com estes achados afirmando que a importância das sirtuínas no envelhecimento foi estabelecida em estudos mostrando que a superexpressão de sir2 pode aumentar o tempo de vida, enquanto a sua supressão pode diminuir a longevidade. Estudos recentes propõem que as identificações de mediadores

genéticos e fisiológicos da RC poderiam auxiliar na descoberta de tratamentos que agem sobre as vias metabólicas, imitando assim os aspectos positivos da RC, sem a imposição de restrição alimentar.

SUBSTÂNCIAS MIMÉTICAS À RESTRIÇÃO CALÓRICA E SEUS EFEITOS

A busca por substâncias miméticas a restrição calórica vem crescendo fortemente, devido ao fato do ser humano ter dificuldade em manter um estilo de vida sobre RC por longos períodos. Por essa razão, tem havido grande interesse em imitar os efeitos benéficos da RC sobre a saúde, e, potencialmente, a longevidade, com uso de outras substâncias. De acordo com Baur (2010) o resveratrol, um polifenol pequeno que já era suspeito de ser cardioprotetor e têm atividade quimiopreventivo do câncer, é um composto capaz de produzir efeitos benéficos através do mesmo mecanismo da RC.

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiistilbeno), é uma substância antioxidante encontrada abundantemente na casca da uva vermelha, e em outros alimentos como no amendoim, no mirtilo, no cacau, na amora, (TURKEZ; AYDIN, 2013). O resveratrol é conhecido e utilizado a muito tempo na terapêutica medicinal Oriental, sendo utilizado pelos chineses e japoneses na preparação de chás, com finalidade no tratamento de aterosclerose, doenças inflamatórias e alérgicas (DAVID et al., 2007).

O resveratrol vem sendo testado clinicamente em humanos na tentativa de prevenção do câncer de cólon e herpes oral (DAVID et al., 2007). Já em roedores, a substância protege contra desordens inflamatórias, infarto do miocárdio, derrame, trauma da medula espinhal e doenças cardíacas e é um dos agentes químicos preventivos do câncer que mais se apresenta eficaz (CHAO et al., 2005; SILVEIRA, 2015; WENZEL; SOMOZA, 2005). Os mecanismos por trás das propriedades antioxidantes do resveratrol não são completamente compreendidos, mas existem poucas dúvidas de que este conhecimento poderia abrir novas portas para o desenvolvimento de drogas realmente revolucionárias (DAVID et al., 2007).

Pesquisas com animais revelaram que o resveratrol trabalha na diminuição da geração de RL, LPO e óxido nítrico (TURKEZ; AYDIN, 2013; SIMÃO et al., 2011). O resveratrol exibiu efeitos protetores em doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas (ZHUANG et al., 2003; BAUR; SINCLAIR, 2006), em parte como resultado de suas propriedade antioxidantes, anti-inflamatórias e atividades antimutagênicas (BAUR; SINCLAIR, 2006).

O resveratrol tem sido utilizado como ativador de enzimas para prolongar seu período de vida. Essa estimulação ocorre de modo semelhante em células humana, e acredita-se que estas enzimas desempenham a função a tempo de consertar danos e prolongar o tempo de vida da célula impedindo sua morte (DAVID et al, 2007).

Algumas espécies de microalgas, como a *Spirulina platensis*, destacam-se com excelentes características nutricionais(BASHANDY et al., 2016). Além do alto teor de

proteína, cerca de 20-25% de lipídios do tipo ácido graxo poli-insaturado – linolênico, também apresenta pigmentos, como a ficocianina e a aloficocianina, com capacidade de reagir com substâncias reativas ao oxigênio geradas durante o processo oxidativo (ALONSO; MAROTO, 2000). Entre as ficobiliproteínas derivados de *Spirulina* a mais abundante é a ficocianina (SILVA, 2008), um pigmento azul brilhante que, dependendo da sua pureza, encontra diferentes aplicações importantes (WALTER et al., 2011; CENTENARO et al., 2010).

Henrikson (1994), apresentou a ficocianina como estimulante ao sistema imunológico, aumentando a contagem de leucócitos, cuja função principal é manter a saúde dos órgãos do corpo, proteger contra câncer, úlceras e hemorróidas. E Estrada et. al., (2001) demonstrou sua atividade antioxidante.

Em estudo realizado por Souza et al. (2006), que objetivou verificar o potencial antioxidante da *Spirulina platensis* dopigmento ficocianina extraído desta microalga, o pigmento ficocianina apresentou potencial antioxidante frente a peroxidação lipídica no óleo de soja e azeite de oliva, dessa forma concluiu-se que a *Spirulina platensis* a ficocianina, podem minimizar os danos à membrana celular, inibindo a formação de radicais livres.

Centenaro et al. (2010) concluíram em pesquisa realizada em Passo Fundo no estado do Rio Grande do Sul, que a restrição calórica e a ficocianina quando utilizadas de forma isolada, não comprometeram o ganho de peso e a eficiência alimentar dos animais e agiram atenuando o dano oxidativo. A ação sinérgica da restrição calórica e da ficocianina atuou como pró-oxidante.

RESTRIÇÃO CALÓRICA E OS PRINCIPAIS MODELOS EXPERIMENTAIS

Segundo Schleit et al. (2011), a RC é capaz de aumentar a longevidade em uma série de organismos modelos como moscas, fungos, nematóides, camundongos e macacos. Além disso, possui a capacidade de estender a expectativa de vida, a RC também está associada a redução de doenças relacionadas à idade, levando à sugestão de que RC poderia ser utilizada para aumentar a longevidade em seres humanos.

A relação inversa entre a ingestão de calorias e aumento da expectativa de vida em ratos sugere que a RC desenvolve um mecanismo de regulação do metabolismo energético, induzindo, desse modo, a uma reprogramação metabólica que pode ser um acontecimento importante no mecanismo da longevidade (COLMAN et al., 2009).

Um estudo de grande relevância para a comunidade científica foi publicado na revista *Science*, por Colman e colaboradores em 2009. Essa pesquisa apresenta um estudo longitudinal de 20 anos, que utilizou como modelo experimental macacos Rhesus. Os autores concluíram que a terapia da restrição calórica foi capaz de atenuar o surgimento de patologias associadas ao envelhecimento e ampliar consideravelmente o tempo de vida da espécie estudada. Os estudos de Colman apareceram na mídia como a “prova que faltava” com relação aos benefícios da RC em mamíferos.

Em investigação científica, Mattison et al. (2012), divulgaram na Revista Nature um estudo longitudinal de 23 anos, que também utilizou como modelo experimental, macacos Rhesus. Os autores apontaram que uma RC de 30 %, causou efeitos positivos na saúde dos animais pesquisados. Sob RC os macacos apresentaram menores níveis de triacilgliceróis, colesterol e glicemia, especialmente entre os machos, assim como uma incidência significativamente menor de câncer quando comparado ao grupo controle, no entanto o tempo de vida do modelo estudado não foi verificado pelos pesquisadores.

Dadas as óbvias semelhanças entre os macacos Rhesus e a espécie humana, os efeitos benéficos da RC também podem ocorrer em humanos. A RC desencadeia um mecanismo de proteção da vida, permitindo que organismos sobrevivam a períodos de escassez alimentar, durante a Segunda Guerra Mundial foi associada a uma diminuição de mortalidade por doença coronariana nos países europeus dados a este fato. Todavia, a existência desse mecanismo em humanos não se encontra totalmente esclarecida (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A restrição calórica parece ser capaz de induzir diversas alterações endócrino metabólicas, benéficas para a saúde dos modelos experimentais nos quais foi testada, inclusive promovendo a redução dos riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Seus mecanismos de ação vêm sendo estudados de forma intensa, para que se possa descobrir a melhor forma de aplicá-los.

Em modelos experimentais sua eficácia já foi comprovada, porém, nos seres humanos seus benefícios ainda não foram totalmente comprovados e necessita-se da realização de mais estudos para se chegar a conclusões definitivas a respeito do tema em questão.

REFERÊNCIAS

ALONSO, D.; MAROTO, F. Plants as 'chemical factories' for the production of polyunsaturated fatty acids. **Biotechnology Advances**, San Francisco, 18, 481-497. may.. 2000.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 1, 113-123, jan./fev. 2006.

BASHANDY, Samir A. E. et al. Antioxidant Potential of Spirulina platensis Mitigates Oxidative Stress and Reprotoxicity Induced by Sodium Arsenite in Male Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 15, p. 8-1, dec. 2016.

BAUR, J. A. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. **Mechanisms of**

Ageing and Development, v. 131, p. 261–269, abr. 2010.

BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, p.493-506, jun. 2006.

BRASIL. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003**. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do Estado nutricional do Brasil. Rio de Janeiro, 2004.

BRASIL. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.

CAVALCANTE, A. G. M.; BRUIN, P. F. C. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília**, v.35, n.12, p. 1227-1237, ago. 2009.

CAVALCANTI, C. L. et al. Envelhecimento e obesidade: um grande desafio no século XXI. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde, João Pessoa**, v.14, n. 2, p. 87-92, abr./jun 2010.

CENTENARO, A. et al. Restrição calórica e ficocianina no processo do envelhecimento de ratos. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, Passo Fundo, v. 7, supl.1, p. 80-89, out. 2010.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 441-449, mar./abr. 2007.

CHAO, H. H. et al. Resveratrol inhibits angiotensin II – induced endothelin 1 gene expression and subsequent proliferation in rat aorte smooth muscle cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 515, p. 1-9, jan. 2005.

COLMAN, R. J. et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. **Science**, New York, v. 325, n. 5937.p. 2011-204 , jul. 2009.

DAVID, J. M. P. et al. Resveratrol: Ações e benefícios à saúde humana. Diálogos e Ciência – **Revista da rede de Ensino FTC**, Rio de Janeiro, Ano V, n. 10, p.1 -11, mai. 2007.

ESTRADA, J.E. P.; BESCÓS, P. B.; FRESNO, A. M. V. Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract. **IL Farmaco**, ITALY, v. 56, p. 497–500, may./jul. 2001.

GAN, L.; MUCKE, L. Paths of convergence: Sirtuins in aging and neurodegeneration. **Neuron**, San Francisco, v. 58, p.10-14, apr. 2008.

GENARO, P. S.; SARKIS, K. S.; MARTINI, L. A. O efeito da restrição calórica na longevidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p.667-672, jul. 2009.

GOTTILIEB, M. G. V. et al. Envelhecimento e logevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 365-380, abr./jun. 2011.

GUARENTE, L.; PICARD, F. Calorie restriction the *sir2* connection. **Cell**, Massachusetts,

v.120, n.4, p.473-482, feb. 2005.

HENRIKSON, R. **Microalga Spirulina: superalimento del futuro**. Barcelona: Urano S. A., 1994.

HERRANZ, D.; SERRANO, M. Sirt1: recent lessons from mouse models. *Nature Reviews Câncer*, v. 10, n.12; p. 819-823, dez. 2010.

KAEBERLEIN, M. et al. *Sir2*:Independent Life Span Extension by Calorie Restriction in Yeast. **PLoS Biology**, v.2, n.9, ago. 2010.

KAZANTSEV, A. G.; OUTEIRO, T. F. Editorial on special topic: sirtuins in metabolism, aging, and disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, n. 71, apr. 2012.

KELLY, G. S. A Review of the Sirtuin System, its Clinical Implications, and the Potential Role of Dietary Activators like Resveratrol: Part 1. **Alternative Medicine Review**, v.15, n.4, p. 313-328, sep. 2010.

KOTAS, M. E.; GORECKI, M. C.; GILLUM, M. P. Sirtuin-1 is a nutriente-dependent modulator of inflammation. **Adipocyte**, v. 2, n. 2, p. 113-118, 2013. KOUBOVA, J.; GUARENTE, L. "How does calorie restriction work?" **Genes & Development**, New York, v.17, n.3, p.313-321, mar. 2003.

LIN, S. J. et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. **Letters to Nature**, v.418, p.344-348, july. 2002.

MANNARINO, S. C. et al. Requirement of glutathione for Sod I activation during lifesoan extension. **Yeast**, v. 28. p. 9 – 25, jan. 2010.

MANNARINO, S. C. **O envolvimento da glutatona em abordagens que levam a um aumento de longevidade em *Saccharomyces cerevisiae***. 2009. 117f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, 2009.

MATTISON, J. A. et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. **Nature**, Reino Unido v. 489, p. 318-321, set. 2012.

MICHAN ,S.; SINCLAIR, D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. **Biochemistry**, v. 404, n. 1 p.1-13, maio 2007.

MOHAMMADI, M. et al. Caloric Restriction Prevents Lead-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rat Liver. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 821-524, dec. 2014.

OUTEIRO, T. F. MARQUES, O.; KAZANTSEV, A. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1782, n.6, p. 363-369, jun. 2008.

QUINONES, M. et al. Cross-talk between SIRT1 and endocrine factors: effects on energy Homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 397, n. 2, p. 50-42, july. 2014.

POLJSK, B. et al. Reproductive Benenefit of Oxidative Madicine and Cellular Longevity "Malevolena"? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.1, p.2-9, apr. 2011.

RAJENDRASOZHAN, S. et al. Deacetylases and NF-kappaB in redox regulation of

cigarette smoke-induced lung inflammation: epigenetics in pathogenesis of COPD. **Antioxidant Redox Signal**, v.10, n.4, p.799-811, apr. 2008.

RALSER, M; MICHEL, S; BREITENBACH, M. Sirtuins as Regulators of the Yeast Metabolic Network. *Frontiers in Pharmacology*, v.3, n. 32, p. 135-122, mar. 2012.

SAMPAIO, R. C.; MORAES, C. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. **Motriz**, v. 16, n. 2, p. 506- 515, abr./jun. 2010.

SCHLEIT, J. et al. The MDT-15 Subunit of Mediator Interacts with Dietary Restriction to Modulate Longevity and Fluoranthene Toxicity in *Caenorhabditis elegans*. **Plos One**, v.6, n.11, p.1-7, nov. 2011.

SCHLEIT, J. et al. Molecular mechanisms underlying genotype-dependent responses to dietary restriction. **Aging Cell**, v.12, n. 6, p. 1050-1061, sept. 2013.

SILVA, L. A. **Estudo do processo biotecnológico de produção, extração e recuperação do pigmento ficocianina da *Spirulina platensis***. 2008. 87f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

SOUZA, F. T. et al. Avaliação do potencial antioxidante da Ficocianina em sistema lipídico óleo de soja e Azeite de oliva. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 17, n.3, p.275-279, jul./set. 2006.

SILVEIRA, E. A.; KAC, G.; BARBOSA, L. S. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 1569-1577, out. 2009.

SILVEIRA, LÍVIA T. **Papel do Resveratrol sobre a modulação do Receptor Aril-hidrocarboneto (AhR) e o desenvolvimento da próstata de ratos expostos ao 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) durante a gestação**. 2015. 70 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu –SP.

SIMAO, F. et al. Resveratrol prevents oxidative stress and inhibition of Na⁺K⁺-ATPase activity induced by transient global cerebral ischemia in rats. **The Journal of Nutrition Biochemistry-Elsevier**, v. 22, n.10, p. 921-928, jan. 2011.

SULTANA, R.; PERLUIGI, M. BUTTERFIELD, A. D. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. **Free Radicals Biology and Medicine**, v.12, p.11-17, may. 2012.

TARDIDO, Ana Paula; FALCÃO, Mário Cícero. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 21, n. 2, p. 117-24, set. 2006.

TURKEZ, H.; AYDIN, E. A atividade de resveratrol em dano genotóxico induzido por permetrina em linfócitos humanos cultivados. **Brazilian Archives Of Biology And Technology**, Curitiba, vol.56, n.3, p. 405-411, jan. 2013.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos

analíticos para sua determinação. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, dec. 2007.

WALTER, L. et al. As proteínas homeobox CEH-23 medeia prolongada longevidade em resposta à deficiência mitocondrial cadeia de transporte de elétrons em *C. elegans*. **PLoS Biology**, v. 9, n. 6, jun, 2011.

WENZEL, E.; SOMOZA, V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. **Nutrition & Food Research**, v.49, n. 5, p.472- 481, june. 2005.

WESTPHAL, C H.; DIPP, M. A.; GUARENTE, A. A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging? **Trends in Biochemical Sciences**, v.32, n.12, p.555-560, jan. 2007.

YU, B. P. Why calorie restriction would work for human longevity. **Biogerontology**, v. 7, n. 36, p. 179-82, nov. 2006.

ZHUANG, H. et al. Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 993: p.276-286, 2003.