

A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE OXIDATIVO NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO CELULAR

Vanessa Krüger Engers¹
Camile Saul Behling¹
Matias Nunes Frizzo²

Resumo:

Em todo e qualquer organismo aeróbio ocorre a produção de radicais livres durante seus processos biológicos. Contudo, quando estas espécies reativas são produzidas de forma descontrolada, excedem a capacidade de defesa do organismo e interagem com estruturas celulares, causando alterações de composição e função, caracterizando assim, o estresse oxidativo. Nos últimos anos, diversas pesquisas foram realizadas na tentativa de esclarecer o papel dos radicais livres em processos complexos como o envelhecimento, o qual apesar de ser universal, ainda é considerado um enigma. Desta forma, o presente artigo tem por objetivo compreender, a partir de uma pesquisa bibliográfica, a ação do estresse oxidativo no processo de envelhecimento do organismo. Dentre tantos estudos que buscam explicar o envelhecimento, a teoria dos radicais livres demonstra evidências significativas, que sugerem a senescência como o resultado do acúmulo de reações oxidativas, as quais causam prejuízos a proteínas, lipídios e DNA. Com o tempo, os danos causados por estas reações, acumulam-se nas células e tecidos, provocando muitas das mudanças que caracterizam o envelhecimento. Porém, o estresse oxidativo, apesar de ser comprovadamente parte inexorável da senescência, não é capaz de esclarecê-la em sua totalidade, sendo necessária a compreensão da natureza multifatorial deste processo.

Palavras-chave: Envelhecimento. Estresse oxidativo. Radicais livres.

THE INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS IN CELLULAR AGING PROCESS

Abstract:

In any aerobic organism occurs the production of free radicals during your biological processes. However, when these reactive species are produced in an uncontrolled manner, exceed the capability of defending the organism and interact with cellular structures, causing changes in composition and function, characterizing the oxidative stress. In recent years, various studies were performed in an attempt to clarify the role of free radicals in complex processes such as aging, which despite being universal, is still considered an enigma. Thus, the article aims to elucidate, from bibliographic research, the mechanisms by which the organism ages, using for this, the theory of oxidative stress. Among the many theories that attempt to explain the process of aging, free radical theory has been showing significant evidence that suggests that senescence is the result of the accumulation of oxidative reactions that can cause damage to DNA, lipids and proteins. Over time, this damage accumulates in cells and tissues, causing many of the changes that characterize aging. However, oxidative stress, despite being shown an inexorable part of senescence, is not able to clarify it in its entirety, being necessary to understand the multifactorial nature of the process.

Keywords: Aging. Oxidative stress. Free radicals.

¹ Bacharel em Biomedicina – CNEC/IESA, ano 2010.

² Doutorando em Biologia Celular e Molecular (PUCRS) e Professor do Curso de Biomedicina do Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo – CNEC/IESA.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento caracteriza-se por afetar todos os organismos vivos, sendo que, cada espécie possui uma velocidade determinada de declínio funcional. É considerado um mecanismo heterogêneo, progressivo, deletério e irreversível, que conduz a uma redução adaptativa do organismo, aumentando a vulnerabilidade e risco de morte (ROMERO et al., 2005).

Nessa perspectiva, o envelhecimento é definido como o acúmulo de diversas alterações danosas que ocorrem em células e tecidos com o avançar da idade, que são responsáveis pelo aumento do risco de doença e morte, constituindo um padrão de modificações multifatoriais e não um processo unilateral (TOSATO et al., 2007).

Apesar de fazer parte do ciclo natural de todos os organismos vivos, o envelhecimento, continua sendo um dos maiores enigmas da vida por não ser compreendido no que diz respeito à totalidade de seu processo (CALDERWOOD et al., 2009). O interesse pelos fatores que determinam a longevidade cresceu nos últimos anos uma vez que, segundo a Organização Mundial da Saúde, a expectativa de vida da população tem aumentado e hoje, as duas principais causas de morte são enfermidades ligadas à idade (JEYAPALAN & SEDYVI, 2008).

Para isso, mais de trezentas teorias já foram propostas na tentativa de explicar o processo de envelhecimento, porém, nenhuma ainda foi totalmente aceita. Entretanto, a teoria dos radicais livres parece ser a que vem recebendo ampla aceitação como uma explicação plausível para as reações químicas primárias na base do processo de envelhecimento (TOSATO et al., 2007).

O presente trabalho tem como objetivo compreender, através da literatura disponível, a associação do estresse oxidativo com o declínio progressivo das funções celulares no envelhecimento. Dentro desse contexto, identificar os processos endógenos de formação de espécies reativas de oxigênio, mecanismos de lesão e as estratégias adaptativas do organismo frente a estes danos.

ESTRESSE OXIDATIVO

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

A produção de radicais livres pode ser de origem endógena, relacionada às interações metabólicas, ou exógena, como fatores ambientais. O oxigênio é a principal fonte de radicais livres em sistemas biológicos, porém, é fundamental para os mecanismos celulares e para a geração de energia. Dessa forma, a principal fonte endógena geradora são as mitocôndrias, onde o oxigênio é reduzido em etapas sequenciais para produzir água. Ou seja, ele participa da cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria, na qual é reduzido pela citocromo oxidase em água e o NADH é oxidado a NAD⁺, para que haja a produção de ATP (SASTRE et al., 2003).

Para que ocorra a completa redução da molécula de oxigênio em água, são transportados quatro elétrons dentro da membrana mitocondrial interna. Entretanto, durante este transporte, 1 a 2% dos elétrons são perdidos, levando a formação de numerosos intermediários reativos, tais como radical superóxido e hidroxila, peróxido de hidrogênio e oxigênio singlet. Essa geração mitocondrial de espécies reativas pode causar danos aos componentes mitocondriais e celulares iniciando um sistema de degradação (CADENAS & DAVIES, 2000).

Compreendendo as etapas da formação de espécies reativas, verifica-se que são formadas em um cenário de reações de óxido-redução, ou seja, ou cedem o elétron desemparelhado, oxidando-se, ou recebem outro, reduzindo-se. Portanto, os radicais livres ou causam ou resultam dessas reações de óxido-redução (FERREIRA; MATSUBARA, 1997, p.61).

Um dos principais focos de atuação de espécies reativas é a membrana celular, a qual é essencial para o funcionamento normal da célula. Além des-

ta, as membranas das organelas intracelulares, tais como mitocôndria, retículo endoplasmático e núcleo também sofrem ação do estresse oxidativo. O dano celular resulta basicamente de ataque sobre as macromoléculas, tais como DNA, lipídios, açúcares e proteínas (VASCONCELOS et al., 2007).

As membranas celulares são constituídas por uma bicamada lipídica e quando essa estrutura sofre ataque dos radicais livres, desencadeia-se um processo denominado lipoperoxidação. Este processo é caracterizado por uma reação em cadeia, representada pelas etapas de iniciação, propagação e terminação. A peroxidação lipídica inicia-se com o seqüestro do hidrogênio da membrana celular com conseqüente formação do radical lipídico. Este radical reage rapidamente com o oxigênio, resultando em radical peroxila, que, por sua vez, seqüestra novo hidrogênio do ácido graxo polinsaturado, formando novamente o radical lipídico. O término da lipoperoxidação ocorre quando os radicais produzidos propagam-se até destruírem a si próprios (FRISARD et al., 2007).

A peroxidação lipídica pode ser catalisada por íons ferro, por conversão de radicais lipídicos, em espécies altamente reativas, que por sua vez, iniciam nova cadeia de reações. Essas reações causam mudanças nas propriedades físicas e químicas das membranas, tendo como conseqüência perda da seletividade nas trocas iônicas, alterações de permeabilidade, formação de produtos citotóxicos como o malondialdeído, expansão de líquido intracelular, risco de liberação do conteúdo das organelas culminando com a morte celular (BOKOV et al., 2004).

Os danos ao DNA ocorrem de forma direta pela oxidação dos ácidos nucleicos, com ataque das bases púricas e pirimídicas, preferencialmente à guanina. Também podem ocorrer quebras nas cadeias do DNA, o que resulta em ligações cruzadas entre as fitas modificando suas bases e levando a mutações e apoptose. Mais de vinte diferentes tipos de danos nas bases do DNA foram identificados após a exposição dessa biomolécula às diversas formas de estresses oxidativos, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (BERRA et al., 2006).

As proteínas são os principais componentes da diversidade de sistemas biológicos, desempenham um papel importante em uma variedade de funções celulares, como transdução de sinal, mitose celular e sistemas de transporte. A oxidação de proteínas decorre da ação dos radicais livres sobre os grupos tióis, causando também agregação e fragmentação de aminoácidos (BUDANOV et al., 2010).

Oxidantes em geral produzem modificações em proteínas levando à perda de função e aumentando a taxa de degradação. Uma importante conseqüência biológica da oxidação de proteínas é a oxidação posterior do DNA pelos peróxidos formados. Desta forma, a geração inicial de peróxidos nas proteínas nucleares, tais como as histonas, pode promover um dano subseqüente ao DNA, incluindo ligações cruzadas DNA-proteína e mutações (ROSEIN et al., 2006)

A exposição do organismo a radicais livres promoveu o desenvolvimento de várias estratégias para tolerar ou reparar danos causados em diversas estruturas celulares. Os mecanismos desenvolvidos foram resposta da evolução a inevitabilidade da existência de radicais livres em condições de vida aeróbia. Os radicais produzidos seriam naturalmente neutralizados por um sistema endógeno antioxidante, enzimático e não-enzimático, que serviria para prevenir ou corrigir a lesão oxidativa (YU & CHUNG, 2006).

A atuação dos antioxidantes no organismo é bem variada. O primeiro mecanismo atua impedindo a formação das espécies reativas inibindo as reações em cadeia características deste processo. Contudo, quando há a geração de radicais livres, os antioxidantes são capazes de interceptar estas moléculas impedindo o ataque sobre os lipídeos, aminoácidos das proteínas e DNA, evitando lesões e perda de integridade celular (SALMON et al., 2010). Outro mecanismo utilizado é o reparo das lesões causadas pelo estresse oxidativo. Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas. Em resposta a produção excessiva de espécies reativas pode ocorrer uma adaptação por parte do organismo aumentando a síntese de enzimas antioxidantes (OLIVEIRA et al., 2009).

A célula possui um sistema de defesa enzimático, o controle do nível dessas enzimas antioxidantes é extremamente importante para a sobrevivência no ambiente aeróbico. Esse mecanismo pode atuar em duas linhas: uma delas atua como detoxificadora do agente antes que ele cause lesão, constituída por glutatona reduzida, superóxido-dismutase, catalase e glutatona-peroxidase; e outra linha que tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pela glutatona-redutase e glutatona peroxidase (FERREIRA & ABREU, 2007).

A glutatona reduzida (GSH) é um tripéptido de baixo peso molecular, composta por glutamato, cisteína e glicina. A GSH é a enzima mais presente no meio intracelular, sendo considerada o antioxidante de maior importância para a célula. Atua no mecanismo de proteção contra lesões, participa da detoxificação de agentes químicos, bem como eliminação de produtos da lipoperoxidação (MARITIM et al., 2003).

A Superóxido-dismutase (SOD) é um enzima com diferentes estruturas em sua composição. Está disposta nos sistemas eucariotos sob duas formas: SOD-cobre-zinco que é encontrada no citoplasma e a SOD-manganês localizada na mitocôndria. Tem importante papel antioxidante, visto que, catalisa a dismutação do radical superóxido e possui ação protetora contra lesões do DNA (RAAMSDONK & HEKIMI, 2009).

A catalase é uma hemoproteína citoplasmática encontrada nas mitocôndrias e nos peroxissomas, que atua na redução de diversos compostos dependendo para isto, do NADPH. Possui como atividade antioxidante a capacidade de prevenir a oxidação da GSH, inibir lesões oxidativas de DNA e reduzir o peróxido de hidrogênio em água, capacidade esta também observada nas atividades realizadas pela glutatona-peroxidase (GSH-Px) (MARITIM et al., 2003).

A glutatona-redutase (GSH-Rd) é uma flavoproteína dependente de NADPH e consequentemente da via das pentoses. Atua no processo de redução de glutatona oxidada (GSSG) de volta ao estado reduzido (GSH), o que caracteriza uma etapa essencial para a integridade do sistema de proteção celular (RAAMSDONK & HEKIMI, 2009).

Outro mecanismo utilizado pelo organismo na defesa contra os radicais livres é o sistema antioxidante não enzimático, também conhecidos como antioxidantes exógenos, pelo fato de serem, na maioria das vezes, provenientes da dieta. Diversas pesquisas tem ressaltado que o uso de nutrientes, principalmente os encontrados nos alimentos podem atuar em sinergismo na proteção de células e tecidos (ROSEIN et al., 2006).

As frutas, verduras e legumes estão entre os alimentos com maior capacidade antioxidante. As vitaminas C, E e A, a clorofilina, os flavonóides, os carotenóides, entre outros componentes desta classe de alimentos, são capazes de restringir a propagação das reações em cadeia e as lesões induzidas pelos radicais livres (MAGWERE et al., 2006).

ENVELHECIMENTO

Envelhecer é um processo universal que afeta todos os organismos vivos de maneira intrínseca, independente de fatores ambientais. Cada espécie tem uma velocidade determinada de envelhecimento, caracterizando um mecanismo heterogêneo e deletério que conduz a uma redução da competência funcional. Possui caráter pessoal, sendo diferente em cada indivíduo, órgão ou sistema e tendo como semelhança a irreversibilidade (ROMERO et al., 2005).

O envelhecimento é um processo de deterioração do organismo, dependente do tempo e de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. É influenciado pela exposição ao dano, ou, inversamente, pela eficiência da manutenção somática das funções. Assim, não existe uma rota única para o envelhecimento das células, mas sim a sinergia ou antagonismo de vários mecanismos (MAGALHÃES, 2004).

O problema central em estudos de envelhecimento é compreender como as células acumulam lesões através do tempo e como as alterações a nível celular produzem disfunções relacionadas à idade e doença dentro dos tecidos e órgãos (FICHMAN et al., 2005). A principal teoria do envelheci-

mento é baseada no conceito de que os danos podem ser causados devido a produtos normais do metabolismo ou através da reparação ineficiente por parte dos sistemas defensivos. Esses danos acumulados ao longo da vida, gradualmente, levam ao declínio das funções celulares (PINTON & RIZZUTO, 2008).

O envelhecimento é acompanhado por uma série de mudanças fisiológicas, morfológicas, funcionais e bioquímicas, que determinam a progressiva perda das capacidades de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos (FERREIRA et al., 2008). Nessa perspectiva, considera-se que o envelhecimento humano constitui um padrão de modificações e não um processo unilateral, mas sim, a soma de vários processos entre si (MIQUEL, 2006).

Todas as células sofrem alterações causadas pelo envelhecimento. Elas se tornam maiores e perdem a capacidade de se dividirem e se reproduzirem. Entre outras alterações, pode-se citar o aumento dos pigmentos, como a lipofuscina, conhecida como pigmento de desgaste ou da senescência. Este pigmento está associado à atrofia celular e tecidual. No microscópio eletrônico é visto como grânulos intracitoplasmáticos pardo-amarelados. Ela é composta de complexos de lipídios, fosfolipídios e proteínas, sugerindo que é derivada da peroxidação lipídica das membranas celulares. Através do acúmulo de alterações, muitas células perdem sua capacidade funcional ou começam a funcionar de maneira anormal tendo como consequência o envelhecimento (SAMPAIO & MORAES, 2010).

As alterações gerais causadas pelo envelhecimento incluem o acúmulo de resíduos em muitos tecidos, redução da fosforilação oxidativa pelas mitocôndrias, redução na síntese de ácidos nucleicos, da síntese de proteínas, dos receptores nucleares e de fatores de transcrição (MOTA et al., 2004). O tecido conjuntivo torna-se cada vez menos flexível, o que torna os órgãos, vasos sanguíneos e vias respiratórias mais rígidos. Devida à alteração que ocorre com as membranas celulares, muitos tecidos passam a ter mais dificuldade para obter o oxigênio e

os nutrientes necessários, assim como para eliminar o dióxido de carbono e os resíduos (PHOENIX et al., 2010).

Devido à complexidade do processo de senescência, diversas teorias foram criadas na tentativa de descrever os mecanismos básicos para explicar este fenômeno. A maioria dessas teorias tem abordagem simplificada, baseadas em diversos pontos de vista, o que torna complicado o entendimento global do assunto (HARMAN, 1998). Dentre as teorias mais enfatizadas no meio científico estão as teorias genética, imunológica, telomérica e a dos radicais livres. É provável que o verdadeiro mecanismo de envelhecimento seja uma combinação de alguns ou todos esses modelos (JEYAPALAN & SEDYVI, 2008).

Segundo a teoria genética, as moléculas de DNA e RNA alteram-se ao longo do tempo e, ao falharem nos processos de transcrição e tradução das mensagens, produzem conseqüentemente erros na montagem das moléculas protéicas. Esses erros formariam moléculas enzimáticas com defeitos que, por sua vez, afetariam a capacidade funcional das células (SEMSEI, 2000). Já o modelo imunológico baseia-se na idéia de que, à medida que o indivíduo vai se tornando mais velho, a capacidade do sistema imunológico celular e humoral diminui tanto de forma quantitativa quanto qualitativa, aumentando desta forma, a suscetibilidade do organismo à doenças, tendo papel relevante para o envelhecimento (GAVA & ZANONI, 2005).

A teoria telomérica fundamenta-se no encurtamento dos telômeros, que ocorre devido a uma redução progressiva da síntese de telomerase à medida que a idade avança. As células senescentes apresentam telômeros que não se regeneram, desta forma, após alguns limites de encurtamento desses telômeros, ocorre a morte celular, caracterizando desta forma o envelhecimento (PERINI et al., 2008).

A teoria dos radicais livres é atualmente a mais aceita, uma vez que as espécies reativas de oxigênio são normalmente produzidas pelo metabolismo corporal em todas as etapas da vida (SCHAFER & BUETTNER, 2001). É uma condição biológica na qual ocorre desequilíbrio entre a produção de espé-

cies reativas e a sua neutralização. Essas moléculas são capazes de provocar lesões nas estruturas celulares, levando a perda de função, com consequente envelhecimento do organismo (CRUZAT, 2007).

Fica assim demonstrado que, quando o sistema que mantém a homeostase celular entra em declínio, inicia-se o processo de senescência, ocorrendo envelhecimento da codificação do DNA, deterioração progressiva na síntese de proteínas e também de outras macromoléculas (YOON et al., 2002). Por fim, o envelhecimento pode então ser definido como um processo deteriorativo progressivo e irreversível, havendo uma grande probabilidade de morte, seja não só de uma célula, como do tecido, do órgão ou até mesmo de um indivíduo (MIQUEL, 2006).

METODOLOGIA

O estudo foi realizado sob forma de pesquisa bibliográfica, com base em artigos, periódicos e revistas científicas, disponíveis em bancos de dados como Bireme, LILACS, Scielo, PubMed, Science Direct, buscando pelos termos estresse oxidativo e envelhecimento.

DISCUSSÃO

Em 1956 Denham Harman foi o primeiro cientista a propor que o estresse oxidativo estaria envolvido no processo de senescência. Harman hipotetizou um único e comum processo, no qual haveria acúmulo de radicais livres de oxigênio endógenos gerados nas células, os quais poderiam ser responsáveis pelo envelhecimento e morte celular. Esta teoria embasou-se no fato de que as espécies reativas danificariam biomoléculas, que posteriormente ocasionariam o comprometimento funcional do organismo, o que define o envelhecimento.

Esta teoria foi mais tarde revista e aperfeiçoada por ele próprio e colaboradores para propor que a mitocôndria, além de ser a principal fonte celular de

espécies reativas, são também os mais relevantes alvos de radicais livres no envelhecimento. Para Tossato et al. (2007, p. 409, tradução nossa) “a respiração mitocondrial, a base da produção de energia, gera espécies reativas de oxigênio induzindo lesões em todos os tipos e níveis celulares, resultando na senescência das células”.

As espécies reativas são geradas continuamente no organismo desde os primeiros momentos de gestação até o final da vida. Dois componentes relativos ao estresse oxidativo tem sido reconhecidos no envelhecimento humano: a diminuição da disponibilidade de antioxidantes moleculares e acúmulo de produtos derivados da oxidação de estruturas biológicas (SALMON et al., 2010).

O nível de estresse oxidativo que contribui para o envelhecimento, pode variar entre os organismos, tecidos e tipos celulares distintos. O dano oxidativo é particularmente elevado em alvos moleculares específicos, tais como o DNA e membrana mitocondrial, podendo conduzir ao envelhecimento do tecido através de apoptose e necrose (SASTRE et al., 2003).

Entre os fenômenos causados por radicais livres estão: a ruptura das membranas celulares levando a alterações das bombas iônicas, mutações gênicas, oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, formação de resíduos químicos como o malondialdeído e o comprometimento de diferentes componentes da matriz extracelular. Todos estes eventos contribuem para a desorganização da homeostase corporal tendo como consequência o envelhecimento (SALMON et al., 2010).

Quando os radicais livres reagem com estruturas celulares, modificam os lipídeos e a membrana perde suas características arquitetônicas, tornando-se menos firme e menos flexível, criando-se verdadeiras fendas iônicas que alteram sua permeabilidade, o que favorece a entrada e saída indiscriminada de metabólitos e detritos da célula, provocando sua ruptura e lise com necrose (VASCONCELOS et al., 2007).

A necrose refere-se ao espectro de lesões irreversíveis que alteram morfológicamente as células após a morte celular em um tecido ou órgão vivo.

Há dois processos que enfatizam as alterações morfológicas básicas: desnaturação das proteínas e digestão enzimática de organelas e outros componentes do citosol. Tendo em vista que a necrose modifica as estruturas celulares, evidencia-se assim, a relação desta com o processo de senescência (LIM, 2006).

O dano mitocondrial permite o extravasamento do citocromo c, que aciona a apoptose. A morte celular programada (apoptose) ocorre quando a célula morre devido à ativação de um programa intracelular altamente regulado. A função da apoptose é eliminar seletivamente células que não são mais desejadas, afetando o mínimo possível o organismo (GAVA & ZANONI, 2005). Esta morte celular pode ser produzida por vários estímulos nocivos. Se os mecanismos de reparo do DNA não puderem lidar com a lesão, a célula ativa a via da apoptose, em vez de arriscar o desenvolvimento de mutações e translocações no DNA danificado, que poderiam resultar em transformação maligna. Apesar de ser um processo benéfico ao organismo, a apoptose também está ligada ao envelhecimento por levar à morte celular dos tecidos (JARRETT et al., 2008).

Durante a vida, uma rede antioxidante neutraliza a ação deletéria dos radicais livres. As células sintetizam alguns dos seus antioxidantes, enquanto outros são obtidos da natureza através da nutrição (JUNQUEIRA et al., 2004). Uma questão crucial é que até a meia idade, o organismo consegue neutralizar o excedente de radicais livres formados. Posteriormente, começam a ocorrer lesões de célula a célula, tecidos e órgãos até chegar à degeneração do organismo, acarretando doenças, envelhecimento e problemas relacionados à terceira idade (HIRATA et al., 2004).

A forma mais direta de mostrar a relação de causalidade entre o estresse oxidativo e envelhecimento seria explorar o processo de senescência na ausência de estresse oxidativo, ou seja, sem oxigênio, o que na prática é impossível (SOHAL et al., 2002). A detecção direta das espécies reativas em sistemas biológicos é dificultada por suas concentrações extremamente baixas e por suas altas velocidades de reação, chegando ao ponto de as taxas

de produção serem iguais às taxas de reação com biomoléculas, portanto, são utilizados métodos indiretos (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004)

Já que a quantificação direta de estresse oxidativo *in vivo* é complexa, faz-se necessário realizar a medida de seus produtos pela reação das espécies reativas com os componentes celulares, tais como DNA, proteínas e principalmente lipídeos. Tais medidas são realizadas em amostras biológicas como urina, sangue e tecidos (ANTUNES et al., 2008).

A atividade das enzimas antioxidantes é utilizada na aferição da capacidade de defesa do organismo frente à ação dos radicais livres. Quando há o aumento dessas enzimas demonstra-se um processo adaptativo, porém quando ocorre diminuição evidencia-se o estresse oxidativo em curso no indivíduo (MOREIRA & MANCINI, 2004).

Assim, a hipótese da lesão oxidativa no fenômeno do envelhecimento é, de fato, sustentada por evidências experimentais. De acordo com Ristow & Zarse (2010, p.412, tradução nossa) é possível avaliar os danos provocados pela oxidação de biomoléculas a partir da constatação do aumento dos níveis de diversos produtos formados durante o processo, e através da comprovação da queda das defesas antioxidantes enzimáticas com o avanço da idade. Portanto, as lesões oxidativas demonstram estar intimamente ligadas ao declínio das funções celulares, as quais poderão contribuir decisivamente para o fenômeno do envelhecimento e doenças degenerativas associadas.

Em conjunto, vários estudos apresentam argumentos fortes circunstanciais para a participação universal dos radicais livres no processo de envelhecimento. Desta maneira, o estresse oxidativo está relacionado à limitação do tempo de vida dos indivíduos, pelo fato de causar danos às estruturas celulares e levar o organismo a disfunções ligadas à idade (GOLDEN et al., 2002).

De acordo com Glade (2010, p.600, tradução nossa), “os mecanismos biológicos atuam de forma coordenada e equilibrada, de modo que quando um sistema é perturbado, muitos outros também são”. Em vista disso, é necessário ter consciência desta inter-relação entre os fatores que influenciam o en-

velhecimento, ou são dele consequência. Assim, a divisão das teorias biológicas deverá ser entendida no contexto das variáveis que se pretende estudar e não como a explicação isolada do processo de envelhecimento.

Apesar disso, a teoria dos radicais livres demonstra ser aquela que oferece a melhor elucidação mecanicista do processo de senescência e outros fenômenos relacionados à idade. No entanto, o exato mecanismo molecular subjacente ao processo de envelhecimento associado às espécies reativas de oxigênio não é totalmente compreendido, sendo necessárias maiores investigações dentro deste contexto de estudo.

CONCLUSÃO

O envelhecimento é um processo complexo e natural envolvendo potencialmente cada molécula, célula e órgão do corpo. No seu sentido mais amplo, refere-se às mudanças que ocorrem durante a vida, que acarretam a deterioração progressiva das muitas funções corporais. Essa perda de função é acompanhada pelo aumento da vulnerabilidade e consequente risco de mortalidade. Ao longo da história, o homem sempre sonhou em ser capaz de retardar o envelhecimento e as doenças relacionadas, buscando a descoberta de uma fonte de juventude. Esse desejo nunca se tornou realidade pela difícil compreensão deste processo.

Para tanto, a teoria dos radicais livres, a qual preconiza que o acúmulo de danos oxidativos em diversos níveis celulares levam ao declínio funcional, é hoje, a mais aceita na tentativa de explicar os mecanismos que regem o envelhecimento, pelo fato de possuir argumentos concretos de que sua ação é parte inevitável deste processo. Apesar disso, ela não sustenta a senescência em sua totalidade, demonstrando que o envelhecimento não pode ser compreendido a partir de uma única visão, mas sim como um agregado de múltiplos fatores intrínsecos em diversas teorias já descritas.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, M. V. et al. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Novo Hamburgo, v.44, n.2, p.279-287, abr./jun. 2008.
- BERRA, C. M. et al. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Química Nova*, São Paulo, v.29, n.6, p.1340-1344, ago. 2006.
- BOKOV, A. et al. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, San Antonio, v.125, n.2, p.811-826, jul./sep. 2004.
- BUDANOV, A.V. et al. Stressin' Sestrins take an aging fight. *EMBO Molecular Medicine*, San Diego, v.1, n.1, p.1-13, jun./aug. 2010.
- CADENAS, E.; DAVIES, K. J. A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology & Medicine*, Los Angeles, v.29, n.1, p.222-230, may./sep. 2000.
- CALDERWOOD, S. K. et al. The Shock of Aging: Molecular Chaperones and the Heat Shock Response in Longevity and Aging— A Mini-Review. *Gerontology*, Boston, v.55, n.2, p.550-558, apr./jun. 2009.
- CRUZAT, V. F. et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, Niterói, v.13, n.5, p.336-342, set./out. 2007.
- FERREIRA, I. C.F.R.; ABREU, R. M. V. Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Bioanálise*, Bragança, v.2, n.2, p.32-39, jul./dez. 2007.
- FERREIRA, T. A. A. et al. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. *Revista Brasileira das Ciências do Envelhecimento Humano*, Passo Fundo, v.5, n.2, p.46-64, jul./dez. 2008.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 43, n. 1, p.61-68, jan./mar. 1997.

- FICHMAN, H. C. et al. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v.27, n.12, p.79-82, abr./nov. 2005.
- FRISARD, M. I. et al. Aging, Resting Metabolic Rate, and Oxidative Damage: Results From the Louisiana Healthy Aging Study. *Journal of Gerontology: A Biological Sciences and Medical Sciences*, Baton Rouge, v.62, n.7, p.752-759, jul. 2007.
- GAVA, A. A.; ZANONI, J. N. Envelhecimento celular. *Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar*, Umuarama, v.9, n.1, p.41-46, jan./mar. 2005.
- GLADE, M. J. Oxidative stress and cognitive longevity. *Nutrition*, Illinois, v.26, n.1, p.595-603, sep. 2010.
- GOLDEN, T. R. et al. Oxidative stress and aging: beyond correlation. *Aging Cell*, Novato, v.1, n.1, p.117-123, aug. 2002.
- JARRETT, S. G. et al. Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. *Neurobiology Disease*, Denver, v.30, n.1, p.130-138, apr./jun. 2008.
- JEYAPALAN, J. C.; SEDIVY, J. M. Cellular senescence and organismal aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, Providence, v.129, n.3, p.467-474, apr. 2008.
- JUNQUEIRA, V. B. C. et al. Aging and oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine*, São Paulo, v.25, n.3, p.5-16, jan. 2004.
- HARMAN, D. Free radical theory of ageing: applications. *Asia Pacific Heart Journal*, Nebraska, v.7, n.3, p.169-177, jan. 1998.
- HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, Londres, v.142, n.2, p.231-255, may. 2004.
- HIRATA, L. L. et al. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, Buenos Aires, v. 23, n.1, p. 418-424, fev./jun. 2004.
- LIM, C. S. Cellular senescence, cancer mortality, and organismal aging: A paradigm shift. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Blacksburg, v.344, n.2, p.1-12, mar./apr. 2006.
- MAGALHÃES, J. P. From cells to ageing: a review of models and mechanisms of cellular senescence and their impact on human ageing. *Experimental Cell Research*, Namur, v.300, n.10, p.1-10, jul./ago. 2004.
- MARITIM, A. C. et al. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, Bloomington, v.17, n.1, p.24-38, jan. 2003.
- MAGWERE, T. et al. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Mechanisms of Ageing and Development*, London, v.127, n.2, p.356-370, oct./dec. 2006.
- MIQUEL, J. Integración de teorías del envejecimiento. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, Alicante, v.41, n.2, p.125-131, jul./set. 2006.
- MOREIRA, A. V. B.; MANCINI, J. Influência dos compostos fenólicos de especiarias sobre a lipoperoxidação e o perfil lipídico de tecidos de ratos. *Revista de Nutrição*, Campinas, n.17, v.4, p.411-424, out./dez. 2004.
- MOTA, M. P. et al. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, Porto, v.4, n.1, p.81-110, jan. 2004.
- OLIVEIRA, A. C. et al. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. *Química Nova*, São Paulo. v.32, n.3, p.689-702, jan./abr. 2009.
- PERINI, S. et al. A telomerase em células-tronco hematopoéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Novo Hamburgo, v.30, n.1, p.47-53, abr. 2008.
- PHOENIX, C. et al. Narrative analysis in aging studies: A typology for consideration. *Journal of Aging Studies*, Exeter, v.24, n.1, p.1-11, jan./jun. 2010.
- PINTON, P.; RIZZUTO, R. p66Shc, oxidative stress and aging: Importing a lifespan determinant into mitochondria. *Cell Cycle*, Ferrara, v.7, n.3, p.304-308, feb. 2008.
- RAAMSDONK, J. M. V.; HEKIMI, S. Deletion of the Mitochondrial Superoxide Dismutase sod-2 Extends Lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Public Library of Science: Genetics*, Stanford, v.5, n.2, p.1-13, feb. 2009.

- RISTOW, M.; ZARSE, K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Experimental Gerontology*, Jena, v.45, n.1, p.410–418, mar. 2010.
- ROMERO, C. A. et al. Del envejecimiento al deterioro funcional. *Formación Médica Continuada*, Madrid, v.12, n.7, p.434-444, jan. 2005.
- ROSEIN, G. E. et al. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. *Química Nova*, São Paulo, v.29, n.3, p.563-568, mai./jun. 2006.
- SALMON, A. B. et al. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radical Biology & Medicine*, San Antonio, v.48, n.1, p.642–655, nov./dec. 2010.
- SAMPAIO, R. C.; MORAES, C. Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico. *Motriz*, Rio Claro, v.16, n.2, p.506-515, abr./jun. 2010.
- SASTRE, J. et al. The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radical Biology & Medicine*, Valencia, v.35, n.1, p.1–8, jan./mar. 2003.
- SCHAFER, F; BUETTNER, G. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology & Medicine*, Iowa, v.30, n.11, p.1191-1212, jun. 2001.
- SEMSEI, I. On the nature of aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, Debrecen, v.117, n.1, p.93–108, may. 2000.
- SOHAL, R. S. et al. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology & Medicine*, Los Angeles, v.33, n.5, p.575–586, mar./apr. 2002.
- TOSATO, M. et al. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clinical Interventions in Aging*, Rome, v.2, n.3, p.401–412, jan. 2007.
- 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, fev./jul. 2007.
- YOON, S. O. et al. Dose effect of oxidative stress on signal transduction in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, Daejeon, v.123, n.2, p.1597-1604, jan. 2002.
- YU, B. P.; CHUNG, H. Y. Adaptive mechanisms to oxidative stress during aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, Pusan, v.127, n.2, p.436–443, jan./feb. 2006.