

ESTRESSE OXIDATIVO E ENVELHECIMENTO HUMANO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Luíza Maria Guimarães de Souza Leite¹; Rebeca Lopes Farias Brasil¹; Tino Miro Aurélio Marques¹; Jackson Borba da Cruz²; Carmem Dolores de Sá Catão²

¹ Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

² Professores Adjuntos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

luiza_ufpe@hotmail.com, reblfb@gmail.com, tino.m.marques@gmail.com, jacksonborba3@gmail.com,
cataocarmem@gmail.com

INTRODUÇÃO

Atualmente, existe um grande interesse por profissionais da área de saúde sobre as causas do envelhecimento humano e sobre os fatores endógenos e exógenos que podem acelerar ou retardar no processo de senescência celular. Tal questionamento torna-se de indubitável discussão quando nos referirmos às espécies reativas de oxigênio (EROs), pois estas são as principais substâncias relacionadas à oxidação celular e tissular, e tornam-se alvo de pesquisas científicas que as demonstram como principal causa do envelhecimento humano. Estas também são alvo das indústrias de fármacos, cosméticos e alimentos, a fim de retardar o processo de oxidação celular¹.

Porém, não são somente compostos exógenos artificiais que defendem o nosso corpo como eficientes antioxidantes; outras substâncias (os antioxidantes endógenos), como algumas estruturas proteicas, são de grande importância na antioxidação de estruturas celulares vitais, como a membrana plasmática (evitando a lipoperoxidação dos ácidos graxos), o ácido desoxirribonucleico e ribonucleico (evitando o ataque às bases nitrogenadas e/ou à pentose constituinte) e as enzimas (evitando sua desnaturação enzimática)^{1,2}.

Este trabalho tem como objetivo mostrar como os mecanismos oxidante e antioxidante ocorrem no corpo humano e sua relação com o envelhecimento, revelando pesquisas que indicam meios para retardar esse processo, tentando evitar doenças as quais aparecem com o avanço da idade e estão relacionadas com as EROs.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Medline, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódicos Capes), em periódicos nacionais e internacionais, busca específica por artigos de revisão, artigos originais, pelas palavras-chave: envelhecimento, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio e antioxidantes e os respectivos termos em inglês. A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: amostras contendo humanos em seus estudos; estudos nacionais e internacionais; artigos originais e de revisão com publicação entre os anos de 2005 a 2015.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Envelhecimento

O envelhecimento é um processo biológico heterogêneo, progressivo, deletério e irreversível no qual ocorrem modificações que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, permitindo o surgimento das doenças crônicas, como a obesidade, que gera, por sua vez, complicações secundárias como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e osteoartrites³, com impacto sobre a saúde e a qualidade de vida do idoso, aumentando a vulnerabilidade e risco de morte⁴. O pesquisador norte-americano Denham Harman, entre os anos de 1954 e 1957, propôs a teoria dos radicais livres, e mais tarde os experimentos de Daniel Gilbert, consolidaram tal teoria⁵.

Nesses estudos, houve um consenso sobre o papel fisiopatológico dos radicais livres no envelhecimento celular, e muitos estudos comprovaram aumento do estresse oxidativo e redução dos níveis plasmáticos e teciduais de antioxidantes em animais e humanos idosos. Estudos nas décadas mais recentes, entretanto, têm evidenciado que as células e o organismo apresentam mecanismos celulares e moleculares adaptativos a doses subletais de radicais livres, induzindo vias de sinalização que aumentam a longevidade⁵. Algumas linhas de pesquisas tem achado evidências que mostram que as espécies reativas do oxigênio não poderiam ser consideradas um indicador consistente ou causal do envelhecimento⁶, sendo reconhecidas, entre outras funções, como responsáveis pela biossíntese de hormônios, proliferação celular e imunidade inata⁷.

2. EROS e Radicais Livres

Os radicais livres do oxigênio são átomos ou moléculas que apresentam um ou mais elétrons não-pareados, formadas pela respiração celular. De todo o oxigênio utilizado pelas células na respiração, cerca de 2% dos átomos ficarão apenas parcialmente

reduzidos por aceitar um só elétron^{3,8}. Os radicais livres de oxigênio (RLOs) mais comuns no corpo humano, decorrentes de algumas alterações celulares, são o ânion radical superóxido (redução da molécula de oxigênio), o radical hidroxila (proveniente da reação do peróxido de hidrogênio com metais de transição - Reação de Fenton ou por homólise da água em radiação ionizante) e o radical hidroperóxil^{1,8} (forma protonada dos superóxidos), enquanto as espécies não radicalares mais comuns são peróxido de hidrogênio (que isolado é praticamente inócuo, mas por difundir-se facilmente pelas membranas plasmáticas e ser precursor da formação de radical hidroxila, necessita atenção quando há aumento de sua concentração no meio interno) e oxigênio singlete (1O_2), que é formado por fotoindução do O_2 nos organismos vivos¹.

Porém, mesmo sendo prejudicial à saúde, o excesso de espécies reativas em nosso corpo nem sempre é maléfico, pois algumas delas são fundamentais em processos vitais, logo conter EROs não é uma disfunção orgânica, mas o desequilíbrio entre esses agentes oxidantes e aqueles que os combatem (os redutores) é o que se denomina estresse oxidativo⁵. Capazes também de reagir com moléculas celulares e teciduais, as principais espécies reativas do oxigênio em excesso estão associadas a lesões celulares como a peroxidação de lipídeos, a oxidação de proteínas, a inativação enzimática, ativação excessiva de genes pró-inflamatórios e danos ao DNA e aumento do risco de câncer⁹.

3. Estresse oxidativo e alterações celulares

Na presença de EROs, são desencadeados alguns mecanismos de defesa enzimática do nosso corpo, atuando diretamente sobre o agente oxidante, como as peroxidases, (catalase e glutathione peroxidase) as quais atuam na degradação do peróxido de hidrogênio, e as superóxidos dismutases que eliminam os superóxidos por dismutação¹. Alguns antioxidantes enzimaticamente ativos são GPx (glutathione peroxidase), CAT (catalase), SOD (superóxido dismutase) e outros não catalíticos são GSH (glutathione reduzida), peptídeos de histidina, proteínas ligadas ao ferro (transferrina e ferritina), ácido diidrolipóico e CoQH (coenzima Q reduzida)^{1,5}. Cada um desses antioxidantes supracitados apresentam locais específicos de atuação, principalmente aqueles com atividade catalítica.

Porém, em alguns casos, o tempo de meia vida de alguns desses compostos instáveis é tão curto, que não há velocidade enzimática suficientemente alta ou não há molécula catalítica específica para degradar tal espécie reativa. É o que ocorre com o radical hidroxila que, por não ter enzima correspondente e ser um composto muito instável, é capaz de atravessar camadas lipídicas, reagindo com diversos alvos, como a membrana eritrocitária ou as proteínas ligadas ao ferro⁵. Para solucionar tal problema é necessário

que existam proteínas que atuem na captura de íons metálicos de transição (inibindo a reação de Fenton^{1,2,5}) ou reduzindo as estruturas que foram oxidadas, mas este procedimento nem sempre é possível.

Além disso, as espécies reativas de oxigênio ativam um fator transcricional pró-inflamatório denominado NF-κB (fator nuclear kappa B), responsável pela transcrição de proteínas pró-inflamatórias como TNF-α (fator de necrose tumoral alfa) e interleucinas 1, 2 e 6^{1,2,9}. Tais danos estão fortemente relacionados ao envelhecimento e à patogênese de diversas doenças crônicas³.

4. Influência da dieta na longevidade

Entre as substâncias antioxidantes ativas no organismo humano, temos as provenientes de fontes exógenas: vitaminas E (α-tocoferol), A (β-caroteno) e C (ácido ascórbico); os minerais Zn, Cu, Mn e Se (os quais agem como cofatores enzimáticos); outros carotenóides (como o licopeno) e fitoquímicos (ácidos fenólicos, resveratrol, catequinas e outros). Os citados compostos atrasam ou inibem a oxidação, neutralizando radicais livres e espécies reativas ou participando de sistemas enzimáticos que possuam essa função^{10,11}.

Vários estudos já foram feitos para mostrar a eficiência dessas substâncias no combate ao estresse oxidativo, mas variam quanto aos métodos empregados, além de considerarem a ação de apenas uma substância isoladamente, e não da interação de vários nutrientes, o que mostra que podem haver erros de interpretação dos resultados. É importante ressaltar que cada antioxidante atua com limites e em certas condições ideais. A vitamina C, por exemplo, por ser hidrossolúvel, tem ação protetora de grupos tiol em proteínas séricas¹², mas não tem efeitos sobre a peroxidação lipídica. Essa função cabe à vitamina E, fato comprovado por estudos em que se observaram marcadores¹³.

Porém, quando em alta concentração férrica, a vitamina C tem elevado potencial oxidante, produzindo radical hidroxila e peróxido de hidrogênio. O mesmo ocorre com a quercetina, um flavonóide altamente encontrado no vinho tinto. Fatores co-enzimáticos também tiveram seu efeito comprovado: estudos mostraram que o aumento da ingestão de zinco promoveu a diminuição dos níveis plasmáticos de marcadores como o malondialdeído e o 8-OHdG (5'-8-ciclo-2'-desoxiguanosina), assim como a diminuição da ingestão promoveu menores níveis de FRAP (Ferritin-reducing Ability of Plasma, capacidade do plasma de reduzir a ferritina), vitamina C e F2-isoprostanos, mostrando que ele não foi efetivo na diminuição da oxidação de lipídeos^{14,15}.

4.1. Restrição calórica (RC)

Um dos fatores que parece se correlacionar com a diminuição do estresse oxidativo é a adoção de uma restrição calórica, sem desnutrição. Várias pesquisas têm sido realizadas acerca disto a fim de averiguar quais seriam efetivamente os benefícios de uma dieta hipocalórica e a influência de uma alimentação saudável na promoção da longevidade^{16, 17,18}. Em pesquisas realizadas a partir de células neuronais *in vitro*, a restrição calórica desempenhou um fator relevante na redução marcadores de estresse oxidativo, que eram menores em culturas de células neuronais tratadas com soro com restrição calórica em comparação com as células tratadas com soro rico *ad libitum*¹⁸. Estudos apontam que a RC tende a aumentar a expressão de antioxidantes, tendendo a exibir maior quantidade de vitamina E² e CoQH^{2,18} nas membranas celulares cerebrais.

Quando células neuronais de ratos em cultura foram tratadas com soro sob restrição calórica, os níveis de tocoferol e coenzima Q-10 nas membranas plasmáticas foram significativamente aumentados em comparação com células neuronais tratadas com soro de ratos sem restrição calórica^{17,18,19}. No entanto outras pesquisas apontam várias controvérsias quanto ao impacto do uso de antioxidantes no aumento da expectativa de vida⁶, o que demonstra a necessidade de mais estudos para comprovar a importância de compostos antioxidantes exógenos na promoção da longevidade.

5. Doenças e Demência

Muitas doenças podem ter relação com a formação de EROs, tendo seu aparecimento associado ao envelhecimento. Por exemplo: estudos apontam que para uma reperfusão pós-isquemia, quando se aplica grande quantidade de íon férrico em tecidos como o coração, ocorre a ruptura celular por meio da lipoperoxidação da membrana plasmática, gerando um aumento de íons ferro provenientes do meio intracelular e conseqüentemente uma produção ainda maior (*feedback positivo*) de ERMOS (espécies reativas do metabolismo de oxigênio), diminuindo, assim, a contratilidade miocárdica³. Outras doenças relacionadas às espécies reativas são a displasia broncopulmonar e a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que acarretam a produção de ERMOS as quais podem estar associadas à ação dos neutrófilos, que produzem radical superóxido, lesando diretamente a membrana das células intersticiais e endoteliais, sendo que os mesmos neutrófilos também produzem enzimas proteolíticas que geram lesão tissular em cadeia^{1,3}.

Uma categoria muito preocupante de patologias associadas ao envelhecimento é a demência. O sistema nervoso central é mais frágil por ter alto consumo de oxigênio (20%

do consumo corporal), um mecanismo antioxidante precário e grandes concentrações de ferro, glutamato e ácidos graxos de fácil oxidação¹⁹. A doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a esclerose lateral amiotrófica têm sido relacionadas ao estresse oxidativo^{19,20}. Estudos mostram que na doença de Alzheimer, por exemplo, nas partes cerebrais afetadas, há aumento das lesões oxidativas, redução do metabolismo energético (disfunção dinâmica e morfológica nas mitocôndrias) e alterações na homeostasia celular do cálcio^{21,22,23,24}. Porém, não se pode dizer que a causa para a patologia são os danos pelo estresse oxidativo, pois os indivíduos estudados já possuíam a doença, sendo possível que ela provoque o grande aparecimento de espécies reativas de oxigênio²⁴.

CONCLUSÕES

O estresse oxidativo causa danos às células, sendo considerado um dos fatores preponderantes do envelhecimento. Muitos estudos apontam os benefícios oferecidos pela dieta de restrição calórica na redução do estresse oxidativo, embora não se pode afirmar que os efeitos de uma dieta de poucos nutrientes possa efetivamente promover a longevidade, sendo necessários novos estudos que comprovem os benefícios. Além disso, por meio de estudos, doenças associadas ao envelhecimento têm sido relacionadas à ação das espécies reativas de oxigênio, como as demências, mas sem conclusões sobre causalidade entre os dois.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreiros ASB, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29(1), 113-123. Retrieved July 11, 2015.
2. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev nutr, Campinas*, jul-ago 2010; 23(4): 629-43.
3. Zimmermann, A. M., Kirsten, V. R. Alimentos com função antioxidante em doenças crônicas: uma abordagem clínica. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*, v. 9, n. 1, p. 51-68, 2008.
4. Romero CA, Prieto M, Santiago AL. Del envejecimiento al deterioro funcional. *Formación Médica Continuada, Madrid*; Jan 2005; 12(7): 434-44.
5. Silva WJM, Ferrari CKB. Metabolismo Mitocondrial, radicais Livres e envelhecimento. *Rev bras geriatr gerontol*; 2011; 14(3): 441-51.
6. Liu Y, Long J, Liu J. Mitochondrial free radical theory of aging: who moved my premise? *Geriatr gerontol Int*. 2014 doi: 10.1111/ggi.12296
7. Nathan, Carl, and Cunningham-bussel, Amy. *Beyond Oxidative Stress: An Immunologist's Guide to Reactive Oxygen Species*. 30 Mar. 2013.
8. Stryer, L.; Tymoczko, J.L.; Berg, J.M. *Bioquímica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5ª ed., 2004. p. 505-540.

9. Junqueira VBC, Barros SBM, Chan SS, Rodrigues L, Giavarotti L, Abud RL, Deucher GP. Aging and oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine*; 2014; 25: 5–16.
10. Panziera FB, Dorneles MM, Durgante PC, Silva VL. Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2011 Mar; 14(1): 49-58
11. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(6): 813-39
12. Paniz C, Bairros A, Valentini J, Charao M, Bulcao R, Moro A, *et al.* The influence of the serum vitamin C levels on oxidative stress biomarkers in elderly women. *Clin Biochem.* 2007; 40(18): 1367-72.
13. Roberts LJ, Oates JA, Linton MF, Fazio S, Meador BP, Gross MD, *et al.* The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(10): 1388-93
14. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, *et al.* Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(3): 837-44.
15. Bruno RS, Song Y, Leonard SW, Mustacich DJ, Taylor AW, Traber MG, *et al.* Dietary zinc restriction in rats alters antioxidant status and increase plasma F2 isoprostanos. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(8): 509-18.
16. Genaro PS, Sarkis KS, Martini LA. O efeito da restrição calórica na longevidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*; 2009; 53: 667-72.
17. Ortiz-Bautista RJ, Aguilar-Salinas CA, Monroy-Guzmán A. Restricción calórica: efectos metabólicos positivos e impacto celular *Cirugía y Cirujanos*; septiembre-octubre, 2013; 81(5): 459-64.
18. Hyun D-H, Emerson SS, Jo D-G, Mattson MP, de Cabo R. Calorie restriction up-regulates the plasma membrane redox system in brain cells and suppresses oxidative stress during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(52):19908-19912. doi:10.1073/pnas.0608008103.
19. Chen H, Chan DC, Mitochondrial dynamics-fussion, fission, movement, and mitophagy-in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet* 2009; 18, R169-R176.
20. Martin LJ, Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 107:355-415.
21. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S, “We Are Ageing,” *BioMed Research International*, v. 2014, Article ID 808307, 12 pages, 2014. doi:10.1155/2014/808307.
22. Moreira PI, Smith MA, Zhu X, Numomura A, Castellani RJ, Perry G. Oxidative stress and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043, 545-552.
23. Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD, Lipid peroxidation is na early event in the brain in amnestic mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2005; 58, 730-735
24. Teixeira J, Feio M, Figueira ML. O papel do stress oxidativo no envelhecimento e na demência. *Ver do serviço de psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE.* Jun 2014; 12(1): 43-57.