

# ENVELHECIMENTO E RADICAIS LIVRES\*

CARLOS MANSO

Instituto de Química Fisiológica, Faculdade de Medicina, Lisboa.

## RESUMO

Apresentam-se diversas teorias do envelhecimento. Realça-se o facto de todas elas contribuírem para o esclarecimento do problema, porém nenhuma engloba todos os seus aspectos. Descreve-se o modo como os radicais de oxigénio produzidos na combustão celular, contribuem para o envelhecimento através de microlesões cumulativas ao longo da vida. Analisa-se a importância da glucose através da formação de compostos de Maillard precoces e tardios. Discutem-se outras causas de envelhecimento.

## SUMMARY

### Aging and free radicals

Several theories on aging are presented. All of them give important contributions but none explains all the aspects of the problem. Oxygen radicals produced during cellular combustion contribute to aging through multiple cumulative microlesions throughout life. The importance of glucose is emphasized; it forms early and late Maillard compounds. Other causes of aging are discussed.

## ENVELHECIMENTO E RADICAIS LIVRES

Em 1950 havia na Terra  $214.10^6$  indivíduos com mais de 60 anos. Espera-se no ano 2025 esse número atinja  $1112.10^6$ . Estes números dão uma ideia da importância do fenómeno do envelhecimento na espécie humana.

Convém definir duas expressões: esperança de vida e duração máxima de vida. Esperança de vida é o número médio de anos de vida que atingem os indivíduos de uma dada espécie. Para os seres humanos ela era de 45 anos em 1990, mas em 1983 atingiu os 71 anos para os homens e os 78 para as mulheres. Duração máxima de vida é a idade máxima alcançada por um membro de uma espécie. Para a espécie humana ela é de 115 anos. Neste século a esperança de vida tem vindo a aumentar, mas a duração máxima permanece constante.

## TEORIAS DO ENVELHECIMENTO

**Teoria da degradação contínua** — Esta hipótese admite que em qualquer ser biológico, a taxa de reparação é menor que a taxa de degradação.

Em resultado haveria alterações quantitativas (perda de ADN, de ARN) e alterações quantitativas de que resulta perda de informação que origina mutações em células somáticas, deficiências dos mecanismos reguladores da síntese proteica aparição de agentes que induzem ligações cruzadas (MDA, FFI, etc). Orgel em 1963 admitia que o envelhecimento consiste na perda de especificidade de tradução na síntese proteica, de que resultava a formação de proteínas alteradas.

**Teoria da programação prévia** — Segundo os seus apoiantes o envelhecimento seria uma etapa da programação, com expressão genética, tal como qualquer outra. Haveria uma primeira fase do ciclo de vida, caracterizada por diferenciação celular, crescimento, até alcançar a maturidade sexual, seguida de uma segunda fase de declínio progressivo da eficiência fisiológica, até se atingir o momento de incapacidade de manter a homeostase, que define a morte. Todas estas

etapas estariam programadas e resultariam da desrepressão sucessiva dos genes, causando uma transição fenotípica.

O declínio progressivo resultaria da menor produção de energia para a diferenciação celular e para a manutenção da homeostase, da acumulação de produtos tóxicos resultantes de combustão dependentes do oxigénio e de outras origens, que causariam pequenas lesões cumulativas ao longo da vida.

**Teorias dos radicais livres** — A produção de energia depende de combustíveis (glucose, lípidos, aminoácidos) que são oxidados na presença de oxigénio. Cerca de um a três por cento do oxigénio consumido pelo organismo humano em condições normais é transformado em radicais livres. A percentagem será maior se o consumo for excessivo. Estes radicais livres de oxigénio irão produzir pequenas lesões, insignificantes por si, mas que ao longo dos anos se irão acumular, substituindo os parenquimas normais por tecido cicatricial.

As defesas antioxidantes diminuem com o tempo, de modo que com a evolução da vida há uma mudança do potencial redox, no sentido da oxidação.

Outros compostos intervêm na geração de radicais livres; em primeiro lugar os açúcares que espontaneamente se auto-oxidam ou reagem com proteínas formando compostos de Amadori, geradores de radical superóxido. Os ácidos gordos reagem com oxigénio activado gerando lipoperóxidos agressivos, que se clivam gerando malonil dialdeído, formador de ligações cruzadas. Há que contar também com os inúmeros metais do organismo, em especial ferro e cobre, sempre cuidadosamente quelatados por porfirinas ou por proteínas, pois logo que libertados, têm a capacidade de gerar radicais livres de oxigénio, em especial hidroxilo.

**Teoria dos tóxicos ambientais e outros** — No ambiente existem numerosos tóxicos que conosco interactivam, pouco podendo ser feito para o evitar. Os raios UV que a camada de ozono impedia de afectarem a superfície da terra em doses elevadas, vão aumentando progressivamente. O aumento de calor resultante do efeito estufa coloca o homem numa temperatura a que não está habituado. Os poluentes atmosféricos, cloro-fluorocarbonados, óxidos de azoto, herbicidas, afectam cada vez mais o ambiente. Os alimentos são cozinhados de modos diferentes; o calor do fogo é substituído pelo microondas, de que resultam transformações dife-

\* Comunicação apresentada no III Encontro Nacional de Investigação em Saúde. Faculdade de Medicina de Lisboa, 8 a 11 de Maio de 1991.



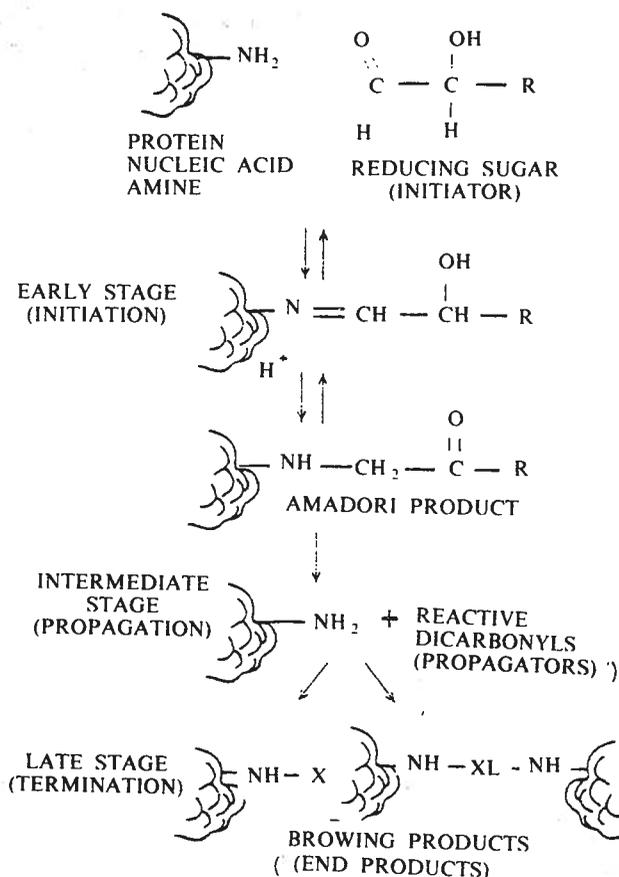


Fig. 1—Esquema geral da reacção de Maillard.

**MECANISMO DA REACÇÃO DE MAILLARD**

Esta reacção procede por várias etapas: **Início**: condensação de um grupo aldeído ou acetona com um grupo amina livre, formando uma base de Schiff, reversível. **Rearranjo de Amadori**: forma-se uma cetoamina, irreversível. **Propagação**: a degradação da cetoamina origina desoxiglucosonas que contem dicarbonílos muito reactivos, susceptíveis de gerar radicais livres e de reagir com oxigénio, gerando superóxido. A sua fragmentação resulta em produtos diversos autooxidáveis. **Formação de ligações cruzadas**: a reacção de dicarbonílos com aminoácidos gera ligações cruzadas. Estas depois separam-se e formam-se compostos diversos como o FFI (frutoil-furanil-imidazol) gerador de radicais de oxigénio e que pode ser fagocitado por macrófagos. A continuação de reacções deste tipo leva à polimerização com formação de compostos castanhos, as melanoidinas, que se depositam nas paredes vasculares.

Os alvos da reacção de Maillard são quaisquer moléculas com grupos amina livres (proteínas, ácidos nucleicos, fosfolípidos, aminas). Existem produtos de Amadori em proteínas intra e extracelulares, em maior quantidade nos diabéticos. São iniciadores da reacção de Maillard açúcares redutores, tanto aldoses como cetoses e ainda compostos relacionados, com o ácido ascórbico, hexosaminas, etc. A glucose é lenta na ligação a proteínas, a frutose e as pentoses são reactantes muito mais potentes. Talvez por esta razão foi a glucose seleccionada como metabolito fundamental dos seres vivos.

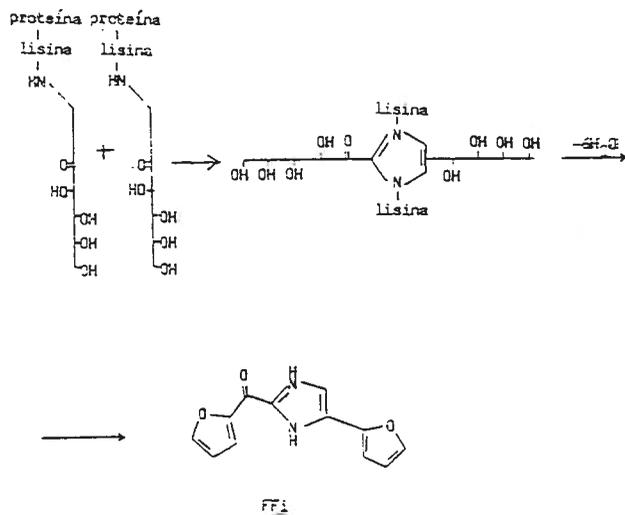


Fig. 2—Esquema da formação do FFI (frutoil-furanil-imidazol) a partir de duas moléculas de glucose ligadas a lisinas de duas proteínas.

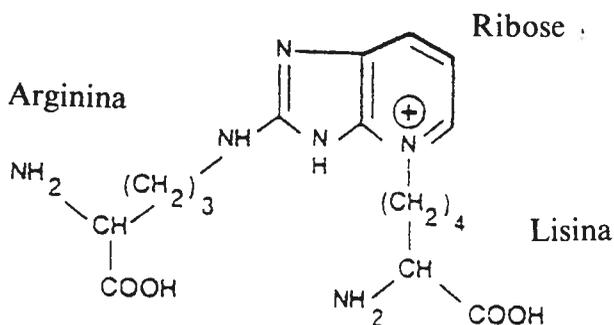


Fig. 3—Estrutura da pentosidina, formada por ligação cruzada de ribose com arginina e lisina.

Recentemente isolou-se um fluoróforo, a pentosidina, que surge por formação de ligação cruzada entre lisina e arginina através de uma pentose, que provavelmente é ribose libertada do ácido ribonucleico após a morte celular. Este facto faz pensar na hipótese de surgirem ligações do mesmo tipo entre ADN e histonas ricas em arginina nos linfócitos T, afectando a sua duração e actividade. Além disso demonstrou-se a implicação da ribose como agente capaz de fazer ligação cruzadas. Estudos feitos na dura-mater humana permitem demonstrar a acumulação de pentosidina nesta estrutura com a idade.

**AS LESÕES CELULARES**

**Lesão das membranas** — Formam-se ligações cruzadas entre proteínas e fosfolípidos através do MDA ou de produtos de degradação de açúcares. Dá-se a clivagem dos ácidos gordos, aumenta o conteúdo em colesterol. Há menor permeabilidade à água e ao potássio, de que resulta condensação do citoplasma. As reacções enzimáticas lentas e a célula é mais rígida.

**Lesão dos ácidos nucleicos** — As lesões do ARN são transitórias, ao passo que as do ADN são permanentes. Afectam as células reprodutoras originando mutações e as células

somáticas, induzindo transformação neoplásica. Descrevem-se defeitos da reparação do ADN com idade.

**Lesão das mitocôndrias** — O ADN mitocondrial não possui enzimas reparadoras, pelo que as alterações se mantêm e levam à sua destruição. O exercício intenso é acompanhado de divisão mitocondrial nos jovens, mas nos idosos as mitocôndrias aumentam de volume, mas não se dividem.

**Pigmentos da idade** — A lipofuscina e o ceróide são pigmentos que aumentam com a idade. Resultam da formação de ligações cruzadas entre compostos com amins livres (proteínas, ADN, fosfolípidos) e MDA ou produtos derivados dos açúcares. A lipofuscina resulta de autofagocitose nos lisossomas. O ceróide provém de heterofagocitose pelos macrófagos. A acumulação destes pigmentos no coração, no cérebro, etc. cresce progressivamente com a idade.

## DISCUSSÃO

O aumento excessivo do número de indivíduos de idade avançada ao longo do século XX teve como consequência a formação de um novo equilíbrio social em que os idosos têm um significado importante em diversos aspectos da sociedade, incluindo o aspecto médico. Uma população com certas capacidades físicas diminuídas (capacidade de esforço, capacidade imunológica, degradação geral das diversas funções) requer cuidados médicos em maior quantidade. Criou-se uma nova ciência, a geriatria, com fisiopatologia própria, métodos de diagnóstico e terapêutica específicos.

O desenvolvimento da fisiopatologia geriátrica exigia resposta a questões como: o que é um idoso, como surge um idoso. Esta última questão ainda hoje não está suficientemente elucidada. As diversas teorias do envelhecimento têm sem dúvida razão de ser; em todas elas há alguma verdade, mas nenhuma delas explica cabalmente o que é e como é que se dá o envelhecimento. É certo que existe uma degradação contínua após se atingir o período da maturação sexual. É provável que este facto se deva em parte a uma programação genética que abandona o indivíduo após a era da reprodução, diminuindo progressivamente a sua capacidade de produzir meios de defesa, que vão escasseando com o tempo. É certo que aparecem erros devidos a mutações somáticas. Situações hereditárias com defeitos dos mecanismos de reparação ou de defesa são acompanhadas de envelhecimento precoce.

A teoria dos radicais livres do envelhecimento, traz-nos um novo ponto de vista: a máquina humana é de duração limitada, como todas as máquinas. Ela oxida-se e desgasta-se tal como se oxidam e desgastam as máquinas criadas pelo homem.

O problema da produção de energia por oxidação surge assim no primeiro plano das nossas preocupações. Como se produz energia na atmosfera oxidativa da Terra?

Um combustível perde electrões, que cede ao oxigénio. Esta transferência de electrões é monovalente, formando-se radicais de oxigénio. Os mecanismos de controle irão neutralizar a maioria (cerca de 98%) destes radicais. Resta uma diminuta quantidade (2%) não neutralizada. Eles irão causar pequenos efeitos lesivos ao longo de todos os segundos das horas dos dias e dos anos irá desgastando o organismo, à medida que substitui parênquimas funcionais por microcátricas fibrosas activas.

Com o decorrer do tempo começou a surgir um outro aspecto: o problema do combustível. Este terá que ser uma substância instável, susceptível às oxidações pois tem de ser oxidado instantaneamente quando a energia é precisa. A glucose tornou-se o principal combustível dos seres vivos por ser suficientemente estável para não causar destruição excessiva. Açúcares como a frutose ou diversas pentoses, demasiado instáveis e agressivos não podiam desempenhar esse papel.

Aos radicais de oxigénio vem juntar-se os radicais de açúcares, os radicais de lípidos, os produtos de degradação de ambo, com dois ou mais pontos de reacção. Dos lípidos surge o MDA, dos glúcidos o FFI e a pentosidina.

Característica importante do envelhecimento são as ligações cruzadas em que estes compostos altamente reactivos intervêm. Assim se formam os pigmentos da idade, assim se retiram as bases aos ácidos nucleicos e se degradam os aminoácidos das proteínas pela perda de grupos amina. Este esquema do envelhecimento é perfeitamente lógico e ao longo dos anos conduz o indivíduo à situação incompatível com a manutenção da homeostase, acompanhada da falência sucessiva dos diversos órgãos.

Poderá este envelhecimento ser acelerado? Sem dúvida. Basta um exagero no consumo energético para que a produção de radicais se acelere. Ou então adicionar ao organismo tóxicos geradores de radicais livres, como o álcool, o tabaco, a cocaína, etc, que produzirão o mesmo grau de desgaste num número mais reduzido de anos.

Surge um problema prático: como tratar?

Primeiro a profilaxia: a redução de peso com ligeira baixa de glicemia e menor consumo de oxigénio. Resultados ao que parece seguros. Depois a terapêutica vitamínica, acompanhada de uma boa dieta variada e equilibrada. O uso de medicamentos redutores parece ter mais vantagens na redução do peso do que pela acção redox, pois os redutores exógenos tendem a ficar em equilíbrio com os redutores endógenos, não afectando assim o estado de oxidação-redução do organismo.

Evitar estados de stress físico ou psicológico, tratar as infecções precocemente, dada a menor resistência do idoso. Evitar a ingestão de carcinógenos alimentares. Eis algumas sugestões que julgamos serem aconselháveis na terapêutica do idoso.

## BIBLIOGRAFIA

(Principais obras consultadas)

1. BAYNES J., MONNIER V.: The Maillard reaction in aging, diabetes and nutrition. Allan Liss., 1989.
2. FINOT P., AESCHBACHER H., HURRELL R., LIARDON R.: The Maillard reaction in food processing, human nutrition and physiology. Birkhauser, 1990.
3. MONTEIRO A.C.: Teoria dos radicais livres no envelhecimento do sistema nervoso e na isquemia cerebral. Lisboa 1990.
4. AZEVEDO M.S.: Compostos de Maillard como causa de envelhecimento. Acta Med. Portuguesa 1990; 3: 127-128.
5. MANSO C.: Envelhecimento e sistema nervoso central. O Médico 1990; 122: 27-34.
6. HUTCHINSON M., MUNRO H.: Nutrition and aging. Ac. Press., 1986.
7. BERGENER M.S., ERMINI M., STAELIN H.: Dimension in aging. Ac. Press. 1986.
8. AZEVEDO M.S., RAPOSO J., FALCÃO J., FONTES G., MANSO C.: Oxygen radical generation by Maillard compounds. J. Diabetes complications 1988; 2: 19-21.