

---

REVISTA

# Mosaicum

NÚMERO 33, jan./jun. 2021

<https://doi.org/10.26893/rm.v33i33>


eISSN 1980-4180

---

## ENVELHECIMENTO E MITOCÔNDRIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

AGING AND MITOCHONDRIA:  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

<https://doi.org/10.26893/rm.v33i33>

 Vivian Miranda Lago  
Doutora em Ciências Biológicas-Biofísica  
(Universidade Federal do Rio de Janeiro)  
E-mail: [vivian.lago@ffassis.edu.br](mailto:vivian.lago@ffassis.edu.br)

 Ana Paula Silva de Oliveira  
Bacharel em Biomedicina (Faculdade do Sul da Bahia)  
E-mail: [anap.silv21@gmail.com](mailto:anap.silv21@gmail.com)

 Taís dos Santos Silva  
Bacharel em Biomedicina (Faculdade do Sul da Bahia)  
E-mail: [silvatais108@gmail.com](mailto:silvatais108@gmail.com)

Recebido em: 20 abr. 2021

Aprovado em: 20 maio 2021



Artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença **Creative Commons Attribution**, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

**Resumo:** Analisa os principais mecanismos mitocondriais envolvidos no processo de envelhecimento humano. Por meio de revisão narrativa de literatura, cujos descritores foram “mitocôndrias”, “envelhecimento humano” e “radicais livres”, nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo e Google Acadêmico, entre 2009 à 2019. Após aplicar os critérios de exclusão, foram selecionados 19 artigos. . Concluiu-se que a hipótese mais aceita é a da Teoria dos Radicais Livres, o declínio da biogênese mitocondrial e a disfunção mitocondrial afetam a integridade e funcionalidade celular, resultando no envelhecimento do indivíduo.

**Palavras chave:** Mitocôndrias. Envelhecimento. Radicais livres

**Abstract:** Analyzes the main mitochondrial mechanisms involved in the human aging process. Through a narrative literature review, whose descriptors were “mitochondria”, “human aging” and “free radicals”, in the PubMed, Web of Science, Scielo and Google Scholar databases, between 2009 to 2019. After applying the criteria of exclusion, 19 articles were selected. . It was concluded that the most accepted hypothesis is the Free Radical Theory, the decline of mitochondrial biogenesis and mitochondrial dysfunction affect cell integrity and functionality, resulting in an individual’s aging.

**Keywords:** Mitochondria. Aging. Free radicals

## INTRODUÇÃO

As mitocôndrias são organelas localizadas no citoplasma de quase todas as células eucarióticas. Essa organela recebeu um destaque maior com o avanço da bioquímica, no momento em que estava sendo associada a diversos processos metabólicos. A principal função das mitocôndrias é transformar a energia proveniente dos alimentos em energia essencial para toda a célula, fazendo, portanto, a manutenção de várias funções celulares, bem como a fosforilação oxidativa.

68

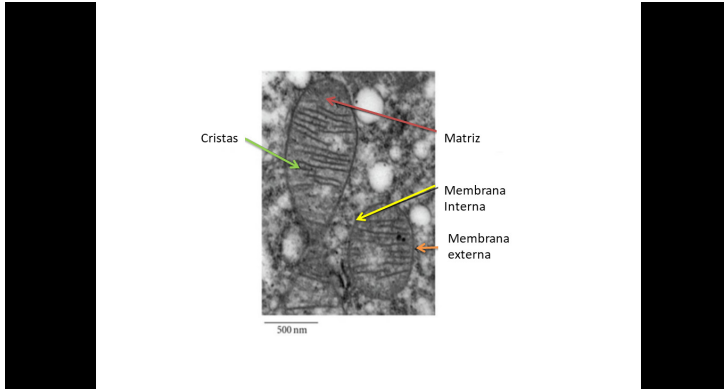
Atualmente, a fim de tentar explicar o fenômeno do envelhecimento algumas teorias foram propostas ao longo do tempo por diversos autores. A Teoria dos Radicais Livres tem sido a mais aceita na atualidade. Esta foi proposta pelo médico norte-americano Denham Harman, em 1956. Harman explica que os radicais livres (RLs) desempenham um papel essencial no processo de envelhecimento. Esses RLs são moléculas instáveis que apresentam um número ímpar de elétrons, e por isso, estão sempre buscando sequestrar ou ceder elétrons de outras moléculas. Em condições normais, os RLs são essenciais para o metabolismo, porém, quando em excesso, são prejudiciais à saúde.

Tendo em vista, a relevância do tema buscou-se analisar os principais mecanismos mitocondriais envolvidos no processo de envelhecimento humano. Por meio de revisão narrativa de literatura, cujos descritores foram “mitocôndrias”, “envelhecimento humano” e “radicais livres”, nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo e Google Acadêmico, entre 2009 à 2019. Após aplicar os critérios de exclusão, foram selecionados 19 artigos. A hipótese mais aceita é a da Teoria dos Radicais Livres, o declínio da biogênese mitocondrial e a disfunção mitocondrial afetam a integridade e funcionalidade celular, resultando no envelhecimento do indivíduo.

### MITOCÔNDRIAS E BIOGÊNESE MITOCONDRIAL

As mitocôndrias são organelas intracelulares com dupla membrana que têm como função predominante a geração de ATP pela fosforilação oxidativa, sendo a fonte primária de compostos altamente energéticos na célula e Segundo desempenham uma infinidade de funções em diversos eventos celulares como apoptose, homeostase de cálcio e degradação de ácidos graxos Schon et al., (2012).

Esta organela é constituída por duas membranas, uma externa e uma interna (figura 1), que separam o espaço intermembranas e a matriz (MELO; PASSOS, 2015). A membrana externa é formada por cerca de 50% de lipídios e 50% de proteínas, ela é porosa e permeável a íons e pequenas moléculas não carregadas, que a atravessam livremente por meio de canais transmembranares (KÜHLBRANDT (2015), isto é, por meio de proteínas de membrana em formação de poros, as porinas, tais como o canal aniônico voltagem dependente (VDAC). Já a membrana interna, constitui-se de 20% de lipídios e 80% de proteínas, é uma barreira de difusão para todos os íons e moléculas. Estes só podem entrar transversalmente com a ajuda de proteínas transportadoras de membrana específica, cada uma seletiva para um íon ou molécula particular (KÜHLBRANDT, 2015). Nesta membrana estão localizadas as proteínas que formam os quatro complexos da cadeia respiratória e a enzima ATP sintase, sendo responsáveis pela geração de energia na célula (MELO; PASSOS, 2015).



**Figura 1.** Fotomicrografia eletrônica de duas mitocôndrias, organela citoplasmática das células eucarióticas. são identificadas pelas setas em verde as cristas mitocondriais, em vermelho a matriz, a seta amarela indica a membrana mitocondrial interna e laranja a membrana mitocondrial externa. Fonte: Adaptado de KeanE *et al.* (2011)

Estudos demonstram que no envelhecimento as mitocôndrias se tornam maiores e menos numerosas, acumulando vacúolos e anormalidades em suas funções (COTTRELL; TURNBULL, 2000; OLIVEIRA, 2014). Tais estudos observaram alterações significativas, incluindo: redução na capacidade de gerar ATP (DREW *et al.*, 2003; OLIVEIRA, 2014), diminuição da atividade da cadeia respiratória (CHABI *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2014) e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (MULLER *et al.*, 2007; OLIVEIRA, 2014).

70

A biogênese mitocondrial pode ser definida como o processo pelo qual a célula aumenta individualmente a massa de mitocôndrias, podendo ocorrer por crescimento ou divisão de uma organela pré-existente e é temporariamente controlada por eventuais ciclos celulares, assim como pode ser produzida em resposta a um estímulo oxidativo, a um aumento das necessidades energéticas da célula, pelo treinamento físico, durante o desenvolvimento e em casos de algumas doenças mitocondriais (MULLINS, 2005; ONYANGO *et al.*, 2010; SCARPULLA, 2011). A capacidade de biogênese mitocondrial diminui com a idade e este é um parâmetro importante na disfunção mitocondrial associada ao envelhecimento (AMARAL, 2017).

O processo de envelhecimento é um percurso progressivo que ocorre durante a vida afetando todos os organismos, resultando em alterações dos padrões fisiológicos de um indivíduo, em uma relação mútua de fatores sociais, culturais, biológicos e psicológicos. O conceito de envelhecer pode ser entendido como algo subjetivo e de transformações biopsicossociais que modificam aspectos comuns em indivíduos saudáveis, levando-os a novas percepções de enfrentamento da vida (CANCELA, 2017). O envelhecimento é um fenômeno natural que ao longo da vida, ocorre de maneira lenta e progressiva, acarretando diversas alterações moleculares, celulares e estruturais.

O envelhecimento da população no Brasil já é um fato e algumas projeções indicam que no ano de 2050 teremos uma população de idosos totalizando 253 milhões de pessoas, ficando atrás da Índia, China, EUA e Indonésia (CARVALHO; GARCIA 2003; BRITO 2008; MENDES *et al.*, 2018). O envelhecimento da população mundial fez com que a ciência, pesquisadores e a população buscassem formas para minimizar ou evitar os efeitos do envelhecimento, fato que proporcionou nos últimos anos um aumento de pesquisas voltadas para o envelhecimento humano, surgindo várias teorias com o propósito de explicar as causas desse fenômeno (BARROS NETO; MATSUDO; MATSUDO, 2000; FRIES, 2011).

71

As principais teorias do envelhecimento são a Teoria Imunológica, Teoria Telomérica proposta por Hayflick e Moorhead, em 1965 e a Teoria dos Radicais Livres (RLs), proposta por Denham Harman.

A Teoria Imunológica baseia-se na ideia de que, à medida que o indivíduo vai se tornando mais velho, a capacidade do sistema imunológico celular e humoral decai tanto de forma bioquímica quanto de expressão de fatores de regulação celular, conforme o processo de envelhecimento, produzindo no sistema imune a quebra de barreiras, vias de sinalização que impactam na regulação do equilíbrio biológico (GAVA & ZANONI, 2005; ENGERS, 2011). Enquanto 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 dos telômeros, ocorre a morte celular, caracterizando desta forma o envelhecimento (PERINI *et al.*, 2008; ENGERS, 2011).

E finalmente, a Teoria dos Radicais Livres que explora os danos celulares provocados pelo estresse oxidativo às células co-dependentes de oxigênio, sendo responsável pelo envelhecimento.

### TEORIA DO ENVELHECIMENTO POR RADICAIS LIVRES

Durante o processo de produção de ATP, ocorre também a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), que geram elétrons que reagem diretamente com o oxigênio ou outros compostos, produzindo os radicais livres (RL). Os RL são espécies químicas constituídas de um átomo ou associação de átomos, possuindo um elétron, que para se manterem estáveis, precisam ceder ou retirar elétron de uma outra molécula. A grande maioria dos radicais livres possui como característica uma meia-vida muito curta, indo de minutos a nanossegundos, sendo capazes de reagir rapidamente com vários compostos ou atingir alvos celulares, como as membranas (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; VANNUCCHI *et al.*, 1998; TESTON *et al.*, 2010).

72

Consideram-se três principais espécies reativas: o ânion superóxido ( $O_2 \cdot^-$ ) o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila ( $OH\cdot$ ). Estes três ROS primários causam diferentes efeitos celulares (DAKUBO, 2010). O ânion superóxido é produzido essencialmente pelos complexos I e III, atua na regulação do processo inflamatório através da eliminação de corpos estranhos pelo sistema imunitário, e na regulação da síntese de citocinas. O ânion superóxido pode reduzir-se a peróxido de hidrogênio ou ser reduzido ao radical hidroxila (WEIDINGER; KOZLOV, 2015).

Com a Teoria dos Radicais Livres, Denham Harman em 1956, propôs que o envelhecimento normal seria resultado de danos intracelulares aleatórios provocados pelos radicais

livres (RLs). A teoria dos RLs considera essas espécies químicas, produzidas pelo metabolismo mitocondrial, como as responsáveis pelo envelhecimento devido às lesões nas estruturas celulares e ao DNA, causadas pelo estresse oxidativo, isto é, um resultado nocivo do excesso de radicais livres no corpo (GUILLAUMET *et al.*, 2017).

A constante exposição diária do ser humano aos radicais livres levou o organismo a desenvolver mecanismos de defesa para eliminar estes radicais e assim proteger-se (SALGUEIRO, 2015). Estas defesas que mantêm o equilíbrio redox nas células podem dividir-se em enzimáticas e não enzimáticas. As defesas enzimáticas mais relevantes são: a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (KRISHNAMURTHY; WADHWANI, 2012).

O segundo sistema é composto pelos carotenóides, a bilirrubina, a ubiquinona, o ácido úrico, e os mais importantes, ácido ascórbico (vitamina C) e o  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E). (BARBOSA *et al.*, 2010), O consumo de antioxidantes se faz essencial na manutenção do equilíbrio e entre os antioxidantes, o resveratrol (RESV) tem um papel importante neste cenário (BARREIROS *et al.*; 2006; AMARAL, 2017). Desempenhando o papel de um antioxidante primário na forma de um eliminador de radicais livres, quelando os íons metálicos ou um antioxidante secundário com função preventiva, diminuindo a oxidação através da inibição da peroxidação lipídica (ALONSO *et al.*, 2017). Além de sua propriedade antioxidante, o RESV tem efeito na modulação da inflamação regulando algumas vias de sinalização o envelhecimento e de doenças relacionadas à idade (HUBBART; SINCLAIR, 2014). O RESV pode ser encontrado em alimentos como amendoim, vinhos, cervejas, pele de tomate, chocolate, uvas e maçã (AMARAL, 2017).

Observou-se que a produção de radicais livres em excesso está relacionada à diminuição funcional associada à idade, que constitui a base do processo de envelhecimento celular (KUMAR, 2012). Quando as ROS são produzidas em excesso e o equilíbrio é quebrado, essas moléculas reativas interagem com estruturas celulares causando alterações na função e composição destas estruturas, caracterizando, desta forma, o

estresse oxidativo (ENGERS *et al.* 2011). O consumo excessivo de álcool, estresse, tabagismo, hábitos alimentares inadequados e alguns tipos de doenças crônicas e degenerativas auxiliam no aumento do estresse oxidativo (VASCONCELOS *et al.*, 2014).

As alterações causadas pelos ROS sem relação ao envelhecimento, segundo SALMON *et al.*, (2010, *apud* ENGERS *et al.*, 2011), são: ruptura das membranas celulares levando a alterações das bombas iônicas, mutações gênicas, oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, formação de resíduos químicos e comprometimento de diferentes componentes da matriz extracelular. Todos estes eventos contribuem para a desorganização da homeostase corporal tendo como consequência o envelhecimento.

É provável que o verdadeiro mecanismo de envelhecimento seja uma combinação de alguns ou todos esses modelos (JEYAPALAN; SEDYVI, 2008; FRIES *et al.*, 2011). Entretanto, a teoria dos radicais livres parece ser a que vem recebendo maior aceitação para uma explicação plausível para as reações químicas primárias na base do processo de envelhecimento (TOSATO *et al.*, 2007; ENGERS, 2011).

## **Restrição calórica e exercício físico, retardando o envelhecimento**

74

A restrição calórica (RC) é a intervenção mais conhecida e não genética que aumenta a vida útil e reduz a taxa de envelhecimento especificamente, porque a RC reduz o estresse oxidativo, ao mesmo tempo em que estimula a proliferação de mitocôndrias aumentando a capacidade bioenergética de equilibrar e de reduzir o estresse oxidativo, ativando os mecanismos de sobrevivência celular quando diminuem a produção de ROS, refletindo nos efeitos antienvhecimento (DEVASAGAYAM *et al.*, 2004; LOPEZ LLUNCH *et al.*, 2006; AMARAL, 2017), que se 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 (KOUBO-



VA; GUARENTE, 2003; SCHLEIT *et al.*, 2011; BENETTI *et al.*, 2016). 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. Os autores observaram que a RC quando aplicada após a puberdade, aumenta a expectativa de vida, além de prevenir ou atenuar a severidade de doenças crônicas em roedores (McCAY; CROWEL; MAYNARD, 1935 *apud* MELO, 2013).

A atividade física regular tem sido prescrita como recurso terapêutico para atenuar o progresso do envelhecimento, mantendo principalmente a biogênese mitocondrial (SAFDAR *et al.*, 2011). Como a biogênese mitocondrial é um processo multifatorial muito complexo, que envolve proteínas nucleares e mitocondriais, a ativação da expressão gênica e/ou proteica desses fatores relacionados à biogênese mitocondrial dependente do envelhecimento e do exercício físico devem ser melhor investigados, de modo a proporcionar uma adequada avaliação do papel pré e pós desses fatores (BORI *et al.*, 2012).

## METODOLOGIA

75

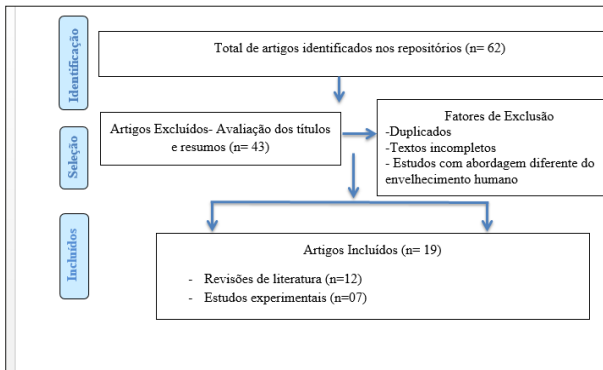
Este estudo se caracteriza como revisão sistemática de literatura, realizada por meio dos repositórios PubMed, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico entre os meses de março a outubro de 2019. Os critérios de inclusão utilizados foram publicações nacionais e internacionais escritas em português, inglês e espanhol, contendo os seguintes descritores em português “mitocôndrias,” “envelhecimento” e “radicais livres”; em inglês “Mitochondria,” “Aging,” “Free radicals,” e em espanhol “Mitocondrias,” “Radicales libres” e “Envejecimiento”. Priorizou-se artigos de revisão, estudos experimentais, dissertações e teses de 2009 a 2019.

A análise dos dados ocorreu em duas etapas, inicialmente foi identificado o assunto referente a cada artigo, e a leitura prévia dos mesmos. Em seguida, os artigos foram agrupados em um quadro, contendo título, autores, ano, delineamento e objetivos. Por fim, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra a fim de extrair os dados para construção do estudo em questão.

A tabulação dos resultados foi permitida por meio do programa Microsoft Excel versão 2016.

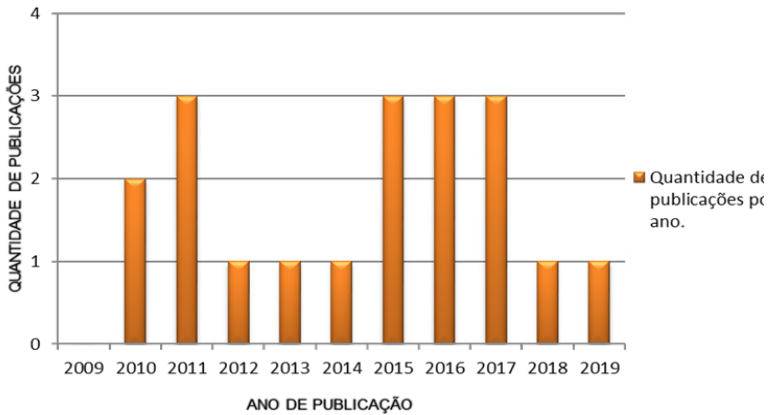
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada nos repositórios resultou em 62 artigos relacionados ao tema. Após a leitura e seleção inicial do material foram excluídos artigos repetidos, artigos que não apresentavam texto completo, com temática diferente de envelhecimento humano e escritos em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol durante os anos de 2009 e 2019. Após a seleção inicial feita a partir dos fatores de exclusão e inclusão, já mencionados, foram obtidos 19 artigos que compuseram esta revisão. Na figura 2 é apresentado o fluxograma com as etapas de identificação, seleção e inclusão dos artigos que compuseram este estudo.



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos artigos revisados

Avaliando a distribuição dos artigos pelo ano de publicação foi possível verificar uma predominância de artigos nos anos de 2011, 2015, 2016 e 2017 representando 15,8% (n=3) por ano de publicação, o ano de 2010 apresentou 10,5% (n=2) de publicações e os anos de 2012, 2013, 2014 e 2018 apresentaram respectivamente uma publicação por ano (5,2%) e o ano de 2009 não apresentou nenhuma publicação como pode ser visualizado na Figura 3.



**Figura 3.** Distribuição dos artigos obtidos nessa revisão, durante o período de dez anos, entre os anos de 2009 a 2019. Em 2011, 2015, 2016 e 2017 foram encontrados três artigos cada; 2010, dois artigos; 2012, 2013, 2014, 2018 e 2019: um artigo; em 2009 não encontrado nenhum artigo

O resultado dessa distribuição de publicações se deu de forma irregular, talvez essa oscilação possa ser explicada pela diminuição de fomentos em pesquisa. É necessário que mais estudos sobre o envelhecimento sejam realizados, devido ao crescimento acelerado da população idosa no Brasil. Estudo de Carvalho e Garcia (2003), Brito (2008) e Mendes *et al.* (2018) sobre as projeções mais conservadoras indicam que, em 2050, o Brasil se tornará o quinto maior país do planeta em número de habitantes idosos, com 253 milhões de pessoas, ficando abaixo apenas da Índia, China, EUA, Indonésia.

77

Avaliando a distribuição geográfica de publicação notou-se que os estudos “*Stress oxidativo mitocondrial e cancro*” e “*Efeito do envelhecimento na resposta in vitro de mitocôndrias hepáticas à disfunção induzida pela salicilato*” foram publicados em Portugal e os demais foram publicados nos seguintes estados do Brasil: Minas Gerais, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo, e Sergipe. Evidenciou-se nesta revisão, maior enfoque de estudos nos estados de São Paulo e Santa Catarina, com quatro e três publicações, respectivamente. Talvez essa diferença de publicação entre os estados possa ter ocorrido porque esses estados rece-

bam financiamento e por possuírem maior concentração populacional e maior expectativa de vida respectivamente. Atualmente, a população de São Paulo é a maior população do país e Santa Catarina é o estado que possui maior expectativa de vida, chegando aos 84,5 anos em 2060, segundo o IBGE (2018).

Nesta revisão ficou evidenciada que a Teoria Imunológica, Teoria Telomérica e a Teoria dos Radicais Livres foram as mais citadas nos artigos selecionados. A teoria imunológica foi descrita em 11% dos artigos analisados, esta descreve que durante o processo de envelhecimento do indivíduo ocorre também a senescência do sistema imunológico celular e humoral, e este começa a apresentar diminuição em sua capacidade funcional (ENGERS *et al.* 2011). Nos estudos realizados por Fries e colaboradores (2011) essa diminuição estaria relacionada ao envelhecimento do timo, órgão de desenvolvimento dos linfócitos T, que uma vez alterado, pode causar envelhecimento. A redução na funcionalidade deste sistema poderia tornar os indivíduos mais suscetíveis a agressões e a doenças crônicas contribuindo assim, para o processo de envelhecimento.

A teoria telomérica também foi discutida em 11% dos artigos, nesta teoria e defendida a ideia de que o envelhecimento resulta em alterações enzimáticas programadas pelo próprio genoma. Estas alterações influenciam na produção de enzimas essenciais ao processo de divisão celular que são reguladas por genes do genoma. Nesta teoria, à medida que a idade avança ocorre a redução dos telômeros, devido uma redução progressiva da síntese da enzima telomerase (ENGERS *et al.* 2011). Para Fries *et al.*, (2011) esse encurtamento dos telômeros traria como consequência a perda das informações genéticas e instabilidades genômicas no decorrer da vida, desencadeando o processo de envelhecimento, uma vez que os telômeros são responsáveis pela proteção dos cromossomos e da replicação do DNA (ENGERS *et al.* 2011). Essas alterações teloméricas não se regeneram, desta forma as células senescentes após sucessivas divisões celulares não podem mais se dividir e ocorre a morte celular, caracterizando assim o envelhecimento (PERINI *et al.*, 2008; ENGERS *et al.* 2011).

A Teoria dos Radicais Livres, proposta por Denham Harman(1956), é a teoria sobre envelhecimento humano mais

discutida e aceita na atualidade, sendo apontada nesta revisão em 32% dos artigos analisados. De acordo com Guillaumet *et al.* (2017), essa teoria considera os radicais livres, produzidas pelo metabolismo mitocondrial, como os responsáveis pelo envelhecimento devido às lesões nas estruturas celulares e no DNA, causadas pelo estresse oxidativo, isto é, um resultado nocivo ao excesso dessas espécies químicas no corpo.

A restrição calórica foi apontada em 16% dos artigos dessa revisão, o que possibilitou uma análise detalhada do processo de envelhecimento a nível celular. Nos estudos realizados Devasagayam *et al.* (2004) e Amaral (2017), evidenciou-se que a restrição calórica é uma condição experimental que permite uma diminuição na ingestão de calorias do indivíduo, e esta mudança alimentar é capaz de produzir diversos efeitos benéficos ao organismo e conseqüentemente diminui a taxa de envelhecimento. Lopez Llunch *et al.* (2006) e Amaral (2017) constataram que uma redução de 20 a 40% na ingestão de calorias na dieta de seres humanos promove a redução do estresse oxidativo, estimula a proliferação de mitocôndrias, ativa mecanismos de sobrevivência celular quando diminuem a produção de ROS, refletindo nos efeitos antienvhecimento.

A restrição calórica foi descrita no estudo de Benettii *et al.* (2016) como uma estratégia capaz de modular mudanças biológicas relacionadas ao envelhecimento, como síntese e degradação proteica, geração de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio), peroxidação lipídica e funções mitocondriais, e amenizar condições de lesões patológicas, como tumores e catarata. A RC apresenta a capacidade de induzir alterações endócrino-metabólicas benéficas para a saúde, sendo já evidenciada em modelos experimentais (SCHLEIT *et al.*, 2011), nos quais foi testada, inclusive promovendo a redução dos riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e aumento na expectativa de vida, sugerindo assim sua utilização para aumentar a longevidade em humanos.

A relação do exercício físico com o envelhecimento foi abordada em aproximadamente 11% dos artigos, esses estudo possuem grande relevância, porque apontam a prática do exercício físico como essencial em qualquer idade, pois contribui

na manutenção da composição corporal. O trabalho de Oliveira (2014) aponta a prática do exercício físico como estratégia importante para retardar e ou minimizar o declínio físico e funcional associado ao envelhecimento. Além disso, a prática de exercícios físicos está associada à redução da incidência de doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e redução da ansiedade e depressão. Fiatarone *et al.*, (1994); Oliveira (2014) verificaram a importância do exercício físico para a qualidade do envelhecimento, no estudo de Oliveira (2014) é apontado a relação das mitocôndrias com o bom funcionamento da musculatura esquelética porque esta realiza a respiração celular permitindo a geração de energia no músculo esquelético em contraposição sua disfunção está associada a diminuição da capacidade oxidativa no músculo esquelético.

Num estudo realizado por Fiatarone e colaboradores (1994) foi demonstrado em idosos de 72 a 98 anos que a atividade física é capaz de melhorar a marcha. Outra característica importante desse estudo foi a melhora na velocidade de subir/descer degraus após 10 semanas de treinamento de força e de alta intensidade. Também foi observada uma diminuição das quedas em idosos submetidos ao treinamento combinado de força, resistência e flexibilidade. Os programas de treinamento de força melhoram a coordenação neuromuscular e a potência, sendo assim, um pequeno estímulo é suficiente para reduzir a fragilidade muscular provocada pelo envelhecimento. Dessa forma, o exercício físico pode contribuir na prevenção de doenças e proporcionar um envelhecimento mais saudável.

No contexto dos hábitos alimentares foi observado que o resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno), tem ação preventiva no processo de envelhecimento. Este é uma substância antioxidante encontrada abundantemente na casca da uva vermelha, e em outros alimentos como no amendoim, no mirtilo, no cacau, na amora. Nos estudos de Amaral (2017) e Benetti *et al.*, (2016) foram descritas as propriedades antioxidantes desta substância, os autores descrevem que o resveratrol atua como um antioxidante importante no cenário do envelhecimento.

O resveratrol desempenha o papel de um antioxidante primário na forma de um eliminador de radicais livres, quelando os íons metálicos ou um antioxidante secundário com função preventiva, diminuindo a oxidação pela inibição da peroxidação lipídica (Alonso *et al.*, 2017).

Hubbart e Sinclair (2014) afirmam que o resveratrol possui além de sua propriedade antioxidante, um efeito na modulação da inflamação regulando algumas vias de sinalização do envelhecimento e de doenças relacionadas à idade. Diversos estudos apontam a eficiência do resveratrol de retardar o envelhecimento celular pelos seus mecanismos de ação antioxidante, anti-inflamatório e ativador de enzimas que atuam na biogênese mitocondrial.

Pesquisas com animais demonstraram que o resveratrol atua na diminuição da geração de Radicais livres e óxido nítrico (AMARAL, 2017). Além de exibir efeitos protetores em doenças cardiovasculares, câncer e doenças (SINCLAIR, 2006), provavelmente esses resultados ocorrem pelas propriedades neurodegenerativas antioxidantes, anti-inflamatórias e atividades antimutagênicas desta substancia. Visto a devida importância desta substancia e sua fácil disponibilidade em alimentos, a busca atual dos pesquisadores é encontrar doses terapêuticas desta molécula, visando a diminuição e ou retardo no processo de envelhecimento.

Neste estudo, objetivou-se analisar os principais mecanismos mitocondriais envolvidos no processo de envelhecimento humano. O declínio da biogênese mitocondrial e a disfunção mitocondrial afetam a integridade e funcionalidade celular, resultando no envelhecimento e doenças crônicas. Com a análise dos artigos, conclui-se que há diversas hipóteses e teorias propostas para explicar o envelhecimento, atualmente, a Teoria dos Radicais Livres tem sido a mais discutida e aceita. Os radicais livres quando produzidos em excesso causam lesões celulares, como a peroxidação lipídica, danos ao DNA e mem-

branas, provocando uma disfunção mitocondrial que pode culminar em lesões teciduais e morte celular. A adoção de um estilo de vida mais saudável, como a inclusão da restrição calórica, consumo de antioxidantes, como o resveratrol e o exercício físico minimiza o declínio das alterações biológicas relacionadas ao envelhecimento, bem como as doenças associadas. Ressalta-se ainda a importância de mais estudos a respeito dos mecanismos que promovem o envelhecimento celular, e novas alternativas que proporcionem um envelhecimento saudável.

## REFERÊNCIAS

ALONSO, C. et al.; Skin permeation and antioxidant efficacy of topically applied resveratrol. **Archives Dermatological Research**. v. 309, n. 6, p. 423-431, 2017.

AMARAL, C. Resveratrol na prevenção do envelhecimento celular. **IBMR**, 46 p. Rio de Janeiro, 2017.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643. 2010.

BENETTI, F. et al. Restrição calórica x longevidade: bases científicas para uma vida longa e saudável. **RIES, ISSN 2238-832X**, -Caçador, v. 5, nº 1, p.113-125, 2016.

82

BORI, Z. et al. The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. **Exp. Gerontology**, v. 47, n. 6, p. 417-424, 2012.

CANCELA, D.M.G. **O processo de envelhecimento**. Disponível em: <http://www.psicologia.pt/pesquisa/index.php?q=diana%20manuela%20gomes>. Acesso em: 10 jun. 2017.

CERQUEIRA, F.M. **Efeitos da restrição calórica nas vias de sinalização por insulina e óxido nítrico**: implicações para biogênese, morfologia e funções mitocondriais. USP. São Paulo. 2011.

DAKUBO, G. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. **Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects**, 99-116.2010.



ENGERS et al. A influência do estresse oxidativo no processo de envelhecimento celular. **Revista Contexto & Saúde**. Editora Unijuí v. 10 n. 20. p. 93-102, jan./jun. 2011.

FRIES, A.T. et al. Teorias do envelhecimento humano. **Revista Contexto e Saúde**. Ed. Ijuí, v. 10, n. 20, p. 507-514, 2011.

GLADYSHEV, V. N. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. **Aging cell**, v. 15, n. 4, p. 594-602. 2016.

GUILLAUMET, A. A. *et al.* Epigenetics and Oxidative Stress in Aging. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017. 2017.

HUBBARD B.P.; SINCLAIR D.A.; Small molecule sirt1 acitvators for the treatment of aging and age-related diseses. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 35, n. 3, p. 146-154, 2014.

JIN, K. Modern biological theories of aging. **Aging and disease**, v. 1, n. 2, p. 72. 2010.

KRISHNAMURTHY, P.; WADHWANI, A. Antioxidant Enzymes and Human Health. **In Antioxidant Enzyme**.p. 3–18). InTech. 2012.

KÜHLBRANDT, W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. **BMC Biology**. v. 13, n. 89, p. 1-11, 2015.

KUMAR, H. et al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's disease: convergence and parallelism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 8, p. 10478-10504, 2012.

MACABELLI, C.H. **Derivação de células tronco pluripotentes induzidas a partir de pacientes com doenças mitocondriais como modelo de estudo da herança mitocondrial**. São Carlos : UFSCar, 84 p.2016.

MELO, C. C; PASSOS, J. F. Mitochondria: are they causal players in cellular senescence? **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1847, p. 1373–1379, 2015.

MOSCA, S.S. et al. A importância dos antioxidantes na neutralização dos radicais livres: uma revisão. **Rev. Saúde em Foco**. Ed 9.2017.

NELSON, D.L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Artmed, Porto Alegre, 6 ed., 1274 p., 2014.

OLIVEIRA, N.R.C. **Os efeitos do exercício físico sobre parâmetros metabólicos e moleculares em músculo quadríceps de ratos adultos velhos ocorrem de maneira dependente da intensidade**. UNESC. Criciúma, SC: Ed. do Autor, 66 p. 2014.

SCARPULLA, R.C. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. **Trends Endocrinol Metab**, v. 23, p. 459–466, 2012.

SCHON, E. A. et al. Human mitochondrial DNA: roles of 83 inherited and somatic mutations. **Nature reviews, Genetics**, v. 13, n. December, p. 878–90, 2012.

SAFDAR *et al.* Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. **PNAS**, v. 108, p. 4135-4140, 2011.

SALGUEIRO, M.V.A.S. Stress oxidativo mitocondrial e cancro. **IEUM**. 2015.

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

TESTON *et al.* Envelhecimento cutâneo: teoria os radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Rev Uninga**, n. 24: p. 71-92, 2010.

VASCONCELOS, T.B. et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo? **UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde**, Ceará, v. 16, n. 3, p. 213-219, 2014.

WEIDINGER, A.; KOZLOV, A.V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. **Biomolecules**.5(2), 472–84. 2015.