

ESTRESSE OXIDATIVO, ENVELHECIMENTO RENAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL

Kátia Bilhar Scapini¹
Camila Pereira Leguisamo²
Hugo Tourinho Filho³
Maria Luisa Tagliaro⁴
Telma Elita Bertolin⁵

resumo

O mundo está passando por uma transformação demográfica. O número de idosos vem aumentando progressivamente nas últimas décadas, levando a um crescente interesse pelo entendimento do processo de envelhecimento, que é universal, complexo e multifacetado. O estresse oxidativo, uma das teorias biológicas do envelhecimento mais aceita na atualidade, pode estar relacionado à senescência renal. Do ponto de vista do envelhecimento renal, sabe-se que o rim apresenta alterações morfológicas e funcionais com o avançar da idade que podem ser agravadas pela presença de comorbidades. A doença renal crônica terminal vem assumindo grande importância para a saúde pública, visto que a sua incidência e prevalência têm aumentado de forma significativa nas últimas décadas, principalmente na população idosa. Objetiva-se abordar a senescência renal e o desenvolvimento da doença renal crônica terminal e as possíveis relações com a teoria do estresse oxidativo.

1 Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela Universidade Gama Filho (UGF). Mestranda do Programa de Pós-Graduação (stricto sensu) em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo (UPF). E-mail: katiascapini@yahoo.com.br

2 Doutora em Ciências da Saúde: Cardiologia, do Programa de Pós-Graduação da Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC). Professora do curso de Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo (UPF). E-mail: camila@upf.br

3 Doutor em Educação Física pela Universidade de São Paulo (USP). Professor do Programa de Pós-Graduação (stricto sensu) em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo (UPF). E-mail: tourinho@upf.br

4 Doutora em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Professora convidada do Programa de Pós-Graduação (stricto sensu) em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo (UPF). E-mail: mltagliaro@upf.br

5 Doutora em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica pela Universidade de São Paulo (USP). Professora do Instituto de Ciências Biológicas e do Programa de Pós-Graduação (stricto sensu) em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo (UPF). E-mail: telma@upf.br
Artigo desenvolvido na disciplina de Teorias do Envelhecimento Humano do Programa de Pós-Graduação (stricto sensu) em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo (UPF).

1 Introdução

O mundo está passando por uma transformação demográfica. Estima-se que até 2050 o número de pessoas idosas chegará a quase dois bilhões e pela primeira vez na história, o número de pessoas acima de sessenta anos será maior do que o de pessoas com menos de quinze anos. (SILVA; ALVES, 2007).

Nas últimas décadas do século XX, observou-se um grande aumento no interesse em se obter conhecimentos a respeito do fenômeno do envelhecimento. (PAPALÉO NETTO, 2002). As várias teorias que buscam elucidar o processo de envelhecimento, do ponto de vista biológico, levam em conta desde os fatores genéticos até os estocásticos. No entanto, nenhuma dessas teorias consegue explicar o envelhecimento na sua totalidade.

A teoria do estresse oxidativo é uma das teorias atuais com grande aceitação no meio acadêmico. Estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes a favor dos primeiros. (FREI, 1999). O conceito de estresse oxidativo é oriundo de reformulações na Teoria dos Radicais Livres, a partir da identificação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e outras moléculas reativas geradoras de radicais livres, aliada ao reconhecimento dos processos antioxidantes e dos sistemas de reparação. (YU, 1996).

Independentemente da teoria utilizada na tentativa de explicar o processo de senescência, sabe-se que na velhice, ocorrem alterações funcionais que, embora variem de um indivíduo ao outro, são próprias do processo natural de envelhecimento. (MARQUES, 2004). O declínio das funções orgânicas, dos sistemas e da reserva fisiológica acarreta maior predisposição às condições crônicas (PAPALÉO NETTO; PONTE, 2005), como, por exemplo, a doença renal crônica (DRC).

Com o significativo aumento da longevidade nas últimas décadas, as patologias crônico-degenerativas vêm ganhando atenção especial dos profissionais da saúde devido ao seu grande acometimento populacional. A doença renal crônica (DRC) é uma patologia progressiva e debilitante, que causa incapacidades e apresenta alta mortalidade. Tal doença vem assumindo importância global, visto que sua incidência e prevalência têm aumentado nas últimas décadas, particularmente na população idosa.

Nessa problemática, objetiva-se abordar a senescência renal, o desenvolvimento da doença renal crônica terminal e as possíveis relações com a teoria do estresse oxidativo.

2 Radicais Livres, Estresse Oxidativo e Envelhecimento

Em 1956, Harman postulou a teoria dos radicais livres. O autor mostrou que a ação deletéria dos radicais livres nas células e tecido conectivo seria responsável pelo envelhecimento e pelas doenças degenerativas associadas a esse. (HARMAN, 1956).

Os radicais livres são moléculas altamente reativas, que contêm pelo menos um elétron desemparelhado em seu orbital externo. (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1990; SCHIPPER, 2004). É esse não-emparelhamento de elétrons que confere alta reatividade a esses átomos ou moléculas. (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). As reações que os radicais livres causam estão associadas com danos a lipídeos da membrana celular, proteínas, carboidratos e DNA, afetando suas funções biológicas. (BENDICH, 1993; SOHAL *et al.*, 1993; CHEN; BERTRAND; YU, 1995).

Dentre as principais estruturas reativas e com maior potencial para gerar radicais livres estão as EROs. (BERTOLIN; FURLONG; COSTA, 2006). O oxigênio (O₂) é metabolizado pela mitocôndria, através da cadeia de transporte de elétrons. Na parte terminal da cadeia de transporte de elétrons, a enzima citocromo oxidase remove um elétron de cada uma das quatro moléculas reduzidas de citocromo c, oxidando-as, e adiciona os quatro elétrons ao O₂ para formar água (processo que ocorre em torno de 95 a 98 % do oxigênio consumido pelos tecidos). Os 2 a 5 % restantes são convertidos em EROs. (HALLIWELL *apud* SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Existem outras moléculas derivadas dos radicais livres de oxigênio, que também são reativas, e que não podem ser chamadas de radicais livres, pois não possuem elétrons desemparelhados, mas se enquadram dentro da designação de EROs. Existem também outros compostos reativos como as espécies reativas de nitrogênio que têm também papel importante na gênese das lesões celulares e teciduais. (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004; DREW; LEEUWENBURGH, 2002).

Os radicais livres são produzidos de forma contínua no organismo, como parte do metabolismo, por isso existe um complexo sistema de defesa que permite um equilíbrio entre a produção desses e a ativação dos antioxidantes, que tem função de proteção contra danos oxidativos. No entanto, o organismo fica vulnerável a danos produzidos por radicais livres, sob deter-

minadas condições, tais como, quando os sistemas de defesa são ineficientes, ou na presença de doenças que não permitem a absorção de antioxidantes ou a síntese adequada de enzimas para destruir as EROs e reparar o dano. (JIMENEZ *et al.*, 2005). Algumas condições exógenas, como, exposição à luz ultravioleta, fumaça de cigarro, e outros poluentes ambientais também estão relacionadas com o aumento da formação de radicais livres pelo organismo. (BENDICH, 1993).

Os radicais livres apresentam algumas características significantes que podem estar associadas com a maneira como esses podem influenciar o processo de envelhecimento. Podemos citar o fato de serem componentes indissociáveis do metabolismo de um organismo normal, e as suas reações com outros componentes biológicos terem a capacidade de causar efeitos deletérios direta e indiretamente sobre a estrutura e função celular e, ainda, possuem capacidade de interagir com componentes genéticos intrínsecos para modificar o curso do envelhecimento. (FARMER; SOHAL, 1989; DEAN *et al.*, 1992; CHAUDHARY *et al.*, 1994).

O conceito de estresse oxidativo foi oriundo de reformulações na Teoria dos Radicais Livres, a partir da identificação de EROs e outras moléculas reativas potencialmente geradoras de radicais livres, aliada ao reconhecimento dos processos antioxidantes e dos sistemas de reparação. (YU, 1996).

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes a favor dos primeiros. (FREI, 1999). Portanto, ele pode ser produzido tanto por excesso de radicais livres, quanto por ineficácia dos sistemas de defesa antioxidante. (MCARDLE; VASILAKI; JACKSON, 2002). Os antioxidantes podem ser considerados qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações em relação às concentrações dos substratos oxidáveis, retarda ou inibe, a oxidação desses substratos por radicais livres. (SIES, 1997).

Os mecanismos antioxidantes do organismo atuam contra os radicais livres de diversas maneiras: 1) prevenção (prevenindo a formação de radicais hidroxila, por exemplo); 2) interceptação (varrendo o excesso de espécies oxidativas através de enzimas como a superóxido dismutase e a catalase, por exemplo); 3) reparação (reparando ou eliminando biomoléculas danificadas através de enzimas como a glutathione peroxidase, glutathione redutase e a metionina-sulfóxido redutase). (NÚÑEZ-SELLÉS, 2005). A capacidade antioxidante de um organismo depende, não só do papel específico de cada mecanismo antioxidante, mas também da cooperação entre os mesmos, de modo a proteger as células dos potenciais efeitos nocivos das EROs. (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004).

Existe uma variabilidade destas defesas antioxidantes entre as espécies, mas a sua existência é universal entre os organismos com metabolismo aeróbio. Essa universalidade sugere que a proteção contra os potenciais efeitos deletérios dos radicais livres é essencial para a sobrevivência das células. (BECKMAN; AMES, 1998).

Há crescentes evidências de que o estresse oxidativo, desencadeia alterações bioquímicas nas células. Essas alterações são importante fator contribuinte em várias doenças crônicas tais como a aterosclerose e doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, neoplásicas e, provavelmente, do processo de envelhecimento em si. (SOHAL *et al.*, 1993; FREI, 1999; MINELLI *et al.*, 2009; SERRA *et al.*, 2009).

Uma das intervenções que vêm sendo estudada, em diferentes modelos experimentais, tais como, ratos, camundongos, leveduras e primatas, é a redução da ingestão calórica sem desnutrição. Pesquisas recentes demonstram que a restrição calórica estende o tempo de vida, e fornecem evidências de que essa é um eficaz modulador do estresse oxidativo, propondo que esse é o mecanismo antioxidante subjacente antienvelhecimento da restrição calórica. (YU, 1996; GREDILLA; BARJA, 2005).

3 Envelhecimento Renal e Estresse Oxidativo

A senescência renal nos humanos é caracterizada pela diminuição da massa renal e do número de células, com aumento na heterogeneidade e o aparecimento de anormalidades focais. (GOURTSOYIANNIS *et al.*, 1990). Para Reckelhoff e colaboradores (1999), o envelhecimento renal está associado com o aumento da peroxidação lipídica, redução da função dos rins e aumento da esclerose glomerular.

Segundo Guyton e Hall (2006), a partir da quarta década de vida ocorre diminuição de cerca de 10 % do número de néfrons funcionais a cada 10 anos, isso somente devido ao processo de senescência. Dessa forma, mesmo em pessoas saudáveis a função renal diminui em torno de 40 a 50 % na oitava década de vida. Segundo Nussenzveig (2000), ocorre redução progressiva da taxa de filtração glomerular com a idade, sendo que a depuração de creatinina de 140ml/min/1,73m² na terceira década de vida, pode atingir cerca de 97ml/min/1,73m² aos oitenta anos de idade. De acordo com o Baltimore Longitudinal Study on Aging, a média de diminuição da filtração glomerular com o envelhecimento, em condições normais, (isto é, excluindo-se a presença de patologias renais, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca) é de 0,75/ml/min/ano. (LINDEMAN; TOBIN; SHOCK, 1985).

Com o envelhecimento há perda progressiva de massa renal, de 250 a 270g no adulto jovem, para 180 a 200g nos idosos octagenários. A perda de massa renal é mais acentuada no córtex renal, sendo muito mais moderada na medula renal. (NUSSENZVEIG, 2000). Segundo Gourtsoyiannis e colaboradores (1990), a espessura do parênquima renal diminui cerca de 10 % por década com o aumento da idade, tanto nos homens quanto nas mulheres.

O número de glomérulos diminui com a senectude, sendo que nos glomérulos corticais, principalmente, ocorre hialinização da arteríola aferente, o que leva a atrofia dos néfrons. (TRACY *et al.*, 2002). Ainda, ocorre diminuição do número de lóbulos de cada glomérulo, resultando em decréscimo de superfície filtrante, ao mesmo tempo em que há espessamento do mesângio, o que acarreta redução suplementar da área de filtração do glomérulo. (NUSSENZVEIG, 2000). Observa-se também atrofia tubular, com depósito de lipofuscina, fibrose intersticial com focos inflamatórios, ativação de miofibroblastos e infiltração de macrófagos, sendo que essas alterações são provavelmente resultantes de isquemia secundária a lesão capilar peritubular. (THOMAS *et al.*, 1998). O envelhecimento está associado a diversas alterações escleróticas nas paredes dos vasos renais. Mais de 20% dos rins envelhecidos apresentam alterações da vascularização intrarenal, como, por exemplo, espessamento da íntima das artérias interlobulares e hialinização das arteríolas com graus variados de estenose do lúmen. Contudo, as mudanças morfológicas vasculares são mais prevalentes em indivíduos hipertensos. (TRACY *et al.*, 2002). O fluxo plasmático renal diminui de 600 ml/min na terceira década de vida, para 300 ml/min na oitava década, sendo importante levar em consideração o declínio do débito cardíaco associado à idade. (ABREU; SESSO; RAMOS, 1998). Idosos possuem uma capacidade reduzida de excretar e/ou reter água e sais, no entanto eles são capazes de manter a homeostasia interna mesmo com a taxa de filtração glomerular estando reduzida em cerca de 50 %. (BUEMI *et al.*, 2005).

De acordo com Thomas e colaboradores (1998), a redução da produção de óxido nítrico nos capilares peritubulares pode contribuir para o desenvolvimento da isquemia túbulo-intersticial crônica e para o dano túbulo-intersticial associado com o envelhecimento. Estudo realizado por Adler e colaboradores (2004) sugere que a disponibilidade de óxido nítrico diminui com o envelhecimento renal e que tal fato se deve ao seqüestro de óxido nítrico pelo radical superóxido produzido pela enzima NADPH-oxidase. Dessa forma, o estresse oxidativo, pela depleção do óxido nítrico, pode contribuir para o desenvolvimento das alterações estruturais e hemodinâmicas características do envelhecimento renal.

Rodriguez-Iturbe e colaboradores (2007) observaram que ratos jovens que apresentavam deficiência da enzima superóxido dismutase (SOD), uma importante defesa antioxidante contra o radical superóxido, apresentavam evidências de dano mitocondrial semelhante à senescência celular. Os ratos velhos com deficiência de SOD apresentaram ainda um incremento no estresse oxidativo, na infiltração de células T e de macrófagos no interstício tubular renal, no dano tubular e na esclerose glomerular quando comparados aos que não apresentavam deficiência desta enzima.

Reckelhoff e colaboradores (1998) demonstraram que o declínio da função renal relacionado ao envelhecimento é acompanhado por estresse oxidativo, e que a administração de antioxidantes, tais como a vitamina E, atenuam o declínio da função renal. Eles identificaram uma queda de 60 % da taxa de filtração glomerular com o envelhecimento e aumento de três vezes de F2-isoprostano renal, marcador bioquímico que identifica lesão oxidativa, proveniente da peroxidação do ácido araquidônico durante o estresse oxidativo (NEGRI, 1999), e também aumento nos produtos finais avançados da glicosilação (AGEs) e de seus receptores (RAGEs). Essa interação AGE-RAGEs tem demonstrado induzir ao estresse oxidativo. Os autores verificaram que a administração de altas doses de vitamina E na dieta (5,000 IU/kg) aumentou a taxa de filtração glomerular em 50 %, a geração de F2-isoprostanos foi reduzida e a expressão de RAGEs foi atenuada. Houve também uma tendência de atenuação da esclerose glomerular. De acordo com Buemi e colaboradores (2005), o aumento no estresse oxidativo e na peroxidação de lipídeos no envelhecimento renal está correlacionada com um acréscimo nos AGEs.

Cruz e colaboradores (2000) demonstraram um aumento na produção de EROs no rim de ratos com o envelhecimento. Esse estudo verificou o papel protetor da taurina na esclerose renal progressiva relacionada com a idade. Segundo os autores, levando em conta que a taurina é considerado um aminoácido com papel antioxidante, os dados obtidos sugerem que EROs exercem um papel na fisiopatologia da fibrose renal progressiva relacionada com o envelhecimento. Zhu e colaboradores (2004) relatam que as EROs podem atuar como vasoconstritores diretos, mediadores inflamatórios, e fatores fibrinogênicos, sendo que no rim isquêmico, essas espécies reativas medeiam principalmente a fibrose.

Outro resultado importante na atenuação das alterações decorrentes do processo de envelhecimento renal está no efeito antioxidante da dieta sob restrição calórica. McKiernan e colaboradores (2007) examinaram o efeito da restrição calórica iniciada na fase adulta sobre o envelhecimento renal de ratos e observaram que a restrição calórica reduziu a esclerose glomerular e a

atrofia tubular e, mudou a taxa de formação de fibrose intersticial e de espessamento da parede vascular.

Nesta mesma linha, Cadenas e colaboradores (1994) demonstraram que a restrição calórica pode aumentar a capacidade de decomposição enzimática de hidroperóxidos e diminuir o estresse oxidativo no rim. Ainda, segundo Razzaque (2007) a restrição calórica pode reduzir o dano renal e, dessa forma, aumentar a longevidade. Ainda, Chen e colaboradores (2007) verificaram que ratos idosos eram mais susceptíveis a lesão renal após estresse isquêmico. Contudo, os ratos que foram submetidos à restrição calórica tiveram essa susceptibilidade atenuada quando comparados com aqueles alimentados *ad libitum*.

Esses relatos demonstram que o envelhecimento pode afetar todos os componentes do rim, incluindo o glomérulo, interstício tubular e os vasos sanguíneos, acarretando alterações na morfologia renal e diminuição da função renal (RAZZAQUE, 2007). Essas alterações podem ser agravadas pela presença de comorbidades como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, aterosclerose e diabetes mellitus (FLISER *et al.*, 1997; ZHOU *et al.*, 2008) e atenuadas pela ação de substâncias antioxidantes e/ou pela ação antioxidante da restrição calórica. (RECKELHOFF *et al.*, 1998; CRUZ *et al.*, 2000; MCKIER-NAN *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2007).

4 Doença Renal Crônica Terminal e Estresse Oxidativo

A DRC é o resultado final do comprometimento da função renal por diversas patologias que acometem os rins. As principais causas da DRC de pacientes em diálise no Brasil são a hipertensão arterial, a diabetes mellitus e as glomerulonefrites. (SESSO *et al.*, 2008).

A doença renal crônica, que em sua fase mais avançada é chamada de doença renal crônica terminal (DRCT), indica a faixa de função renal na qual os rins perderam o controle do meio interno, tornando esse bastante alterado para ser compatível com a vida. Nessa fase, o paciente encontra-se intensamente sintomático e suas opções terapêuticas são os métodos de terapia renal substitutiva ou o transplante renal. (ROMÃO JÚNIOR, 2004). A DRCT, que corresponde ao estágio 5 da DRC de acordo com as Diretrizes Brasileiras da Doença Renal Crônica (ROMÃO JÚNIOR, 2004) e com a National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Renal Disease (LEVEY *et al.*, 2003) compreende uma taxa de filtração glomerular inferior a 15 ml/min/1,72m², expressa através da depuração de creatinina endógena.

Na atualidade há mais de um milhão de pessoas em terapia renal substitutiva em todo o mundo. O aumento da expectativa de vida da população é

um dos fatores responsáveis pelo grande aumento desse número nos últimos anos. (SALGADO FILHO; BRITO, 2009). No Brasil, estima-se que em 2008 havia mais de 87 mil pessoas em tratamento dialítico, sendo a hemodiálise o tipo de diálise mais utilizada. Em relação à distribuição de pacientes em diálise por faixa etária, observa-se que aproximadamente 44 % têm de 40 a 59 anos e 36 % mais de 60 anos de idade. (SESSO *et al.*, 2008). De acordo com Fortes, Greggianin e Leal (2006), o aumento do número de pessoas com diabetes e hipertensão, somado à melhoria da tecnologia, acarretou em aumento na prevalência de pacientes com idade superior a 60 anos em terapia renal substitutiva.

A diabetes mellitus e a hipertensão arterial são extremamente comuns nos idosos, e elas agravam drasticamente o desenvolvimento da DRCT. (BAKRIS *et al.*, 2000). Ainda, de acordo com Coresh e colaboradores (2003), além da diabetes e da hipertensão, o envelhecimento é um importante preditor de progressão da DRC.

De acordo com Karamouzis e colaboradores (2008), o aumento do estresse oxidativo na doença renal crônica foi sugerido ser tanto causa como efeito da lesão renal. Esses autores observaram um incremento progressivo nos níveis de estresse oxidativo com o avanço da DRC, sendo que os pacientes com DRCT foram os que apresentaram o maior incremento, representado pelo aumento dos níveis plasmáticos de F2-isoprostano. Já a capacidade antioxidante permaneceu inalterada nos diferentes estágios da doença, exceto na DRCT onde apresentou uma pequena redução.

Em estudo realizado por Gonzalez Rico e colaboradores (2006) em pacientes com DRCT em tratamento hemodialítico, observou-se que esses apresentavam baixos níveis de atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) em comparação com indivíduos controles normais. Ainda, os níveis de indicadores de estresse oxidativo, incluindo malondialdeído (MDA) e 7,8-di-hidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG), mostraram-se aumentados em pacientes urêmicos. Himmelfarb e colaboradores (2002) postularam que esse aumento no estresse oxidativo e suas seqüelas são os principais fatores de risco associados à doença cardiovascular nessa população. Cabe ressaltar que doença cardiovascular é a causa mais comum de morbidade e mortalidade na DRCT e que a taxa de mortalidade é maior nos indivíduos idosos. (SESSO *et al.*, 2008).

Da mesma forma, Costa-Hong e colaboradores (2009) observaram incremento no estresse oxidativo em doentes renais crônicos em terapia renal substitutiva por meio de hemodiálise, sendo que para os autores, estresse oxidativo e disfunção endotelial podem estar envolvidos na susceptibilidade

exagerada da DRC às complicações cardiovasculares. A alta taxa de mortalidade cardiovascular sugere que pacientes com doença renal terminal são submetidos a um processo de aterogênese acelerada. (STENVINKEL, 2003). Para Caimi, Carollo e Lo Presti (2004) o aumento do estresse oxidativo e da disfunção endotelial, com suas inter-relações complexas, são aspectos relevantes da aterogênese em doentes renais crônicos e podem ser alvos para o tratamento nesta coorte.

Ainda, portadores de DRCT geralmente apresentam altos níveis de marcadores inflamatórios, como por exemplo, proteína C reativa e interleucina 6 (STENVINKEL; ALVESTRAND, 2002), e também desnutrição associada a baixos níveis de albumina sérica. Tanto o estado inflamatório quanto a desnutrição podem estar associadas ao aumento do estresse oxidativo, o primeiro por aumentar a geração de EROs e a segunda pelo fato da albumina ter importantes propriedades antioxidantes por atuar como uma proteína de ligação para os produtos de oxidação de carboidratos, lipídios e proteínas. (HIMMELFARB *et al.*, 2002).

5 Considerações Finais

O estresse oxidativo desempenha ação importante sobre o envelhecimento renal e fortes implicações na doença renal crônica terminal. O melhor entendimento dos mecanismos envolvidos no processo de senescência renal, bem como na DRCT pode levar a uma otimização da terapêutica, tanto se tratando de prevenção como de tratamento. Nesse sentido, a restrição calórica parece ser uma alternativa promissora, contudo deve-se levar em conta que muitos dos resultados advêm de estudos com modelos animais, sendo, portanto, necessário um grande avanço nas pesquisas para implementação desta estratégia na prática clínica.

OXIDATIVE STRESS, RENAL AGING AND END-STAGE RENAL DISEASE

abstract

The world is undergoing a demographic change. The number of elderly has increased progressively in the last few decades, leading to a growing interest in understanding the aging process, which is universal, complex and multifaceted. Oxidative stress, one of the currently most accepted biological theories of aging, may be related to renal senescence. From the standpoint of renal aging it is known

that the kidney presents morphological alterations and, as people grow older, they may become worse due to the presence of comorbidities. End stage renal disease has become increasingly important in public health, since its incidence and prevalence have grown significantly in the last few decades, especially in the elderly population. The intention of this paper is to discuss renal senescence and the development of end stage renal disease, and its possible relations with the theory of oxidative stress.

keywords Aging .

Free Radicals. Oxidative Stress. Kidney. ESRD

referência

ABREU, Patrícia Ferreira; SESSO, Ricardo de Castro Cintra; RAMOS, Luiz Roberto. Aspectos renais no idoso. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 20, n. 2, p. 158-165, 1998.

ADLER, Stephen. *et al.* Oxidant stress leads to impaired regulation of renal cortical oxygen consumption by nitric oxide in the aging kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 1, p. 52-60, 2004.

BAKRIS, George L. *et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 36, n. 3, p. 646-661, 2000.

BECKMAN, Kenneth B.; AMES, Bruce N. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, v. 78, n. 2, p. 547-581, 1998.

BENDICH, Adrienne. Physiological role of antioxidants in the immune system. *Journal of Dairy Science*, v. 76, n. 9, p. 2789-2794, 1993.

BERTOLIN, Telma Elita; FURLONG, Eliana Badiale; COSTA, Jorge Alberto Vieira. Radicais livres e o processo de envelhecimento. In: PORTELLA, Marilene Rodrigues; PASQUALOTTI, Adriano; GAGLIETTI, Mauro. (Org.). *Envelhecimento humano: saberes e fazeres*. Passo Fundo: UPF Editora, p. 77-95, 2006.

BUEMI, Michele. *et al.* Kidney aging: from phenotype to genetics. *Rejuvenation Research*, v. 8, n. 2, p. 101-109, 2005.

CADENAS, Susana. *et al.* Caloric and carbohydrate restriction in the kidney: effects on free radical metabolism. *Experimental Gerontology*, v. 29, n. 1, p. 77-88, 1994.

CAIMI, Gregorio; CAROLLO, Caterina; LO PRESTI, Rosalia. Chronic renal failure: oxidative stress, endothelial dysfunction and wine. *Clinical Nephrology*, v. 62, n. 5, p. 331-335, 2004.

CHAUDHARY, Ajay Kumar. *et al.* Detection of endogenous malondialdehyde-deoxyguanosine adducts in human liver. *Science*, v. 265, n. 5178, p. 1580-1582, 1994.

CHEN, G. *et al.* Increased susceptibility of aging kidney to ischemic injury: identification of candidate genes changed during aging, but corrected by caloric restriction. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 293, n. 4, p. F1272-F1281, 2007.

CHEN, Juan Juan; BERTRAND, Helen; YU, Byung Pal. Inhibition of adenine nucleotide translocator by lipid peroxidation products. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 19, n. 5, p. 583-590, 1995.

CORESH, Josef. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 41, n. 1, p.1-12. 2003.

COSTA-HONG, Valéria. *et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 92, n. 5, p. 413-418. 2009.

CRUZ, Carmen Iglesias-De La. *et al.* Age-related progressive renal fibrosis in rats and its prevention with ACE inhibitors and taurine. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 278, n. 1, p.F122-F129. 2000.

DEAN, Roger T. *et al.* Hypothesis: a damaging role in aging for reactive protein oxidation products? *Mutation Research*, v. 275, n. 3-6, p. 387-393. 1992.

DREW, Barry; LEEUWENBURGH, Christiaan. Aging and the role of reactive nitrogen species. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 959, p. 66-81. 2002.

FARMER, K. J.; SOHAL, S. Relationship between superoxide anion radical generation and aging in the housefly, *Musca domestica*. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 7, n. 1, p. 23-29. 1989.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 43, n. 1, p. 61-68. 1997.

FORTES, Vera Lucia Fortunato; GREGGIANIN, Beloni Ozelame; LEAL, Suzete Carbo-nell. O cuidado de enfermagem ao idoso em terapia renal substitutiva. *Estudos Interdisciplinares Sobre o Envelhecimento*, v. 10, p. 91-104, 2006.

FLISER, Danilo. *et al.* Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney International*, v. 51, n. 4, p. 1196-1204. 1997.

FREI, Balz. Molecular and biological mechanisms of antioxidant action. *The FASEB Journal*, v. 13, n. 9, p. 963-964. 1999.

GONZALEZ RICO, Miguel. *et al.* Effect of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia*, v. 26, n. 2, p. 218-225. 2006.

GOURTSOYANNIS, Nicholas. *et al.* The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients. *American Journal of Roentgenology*, v. 155, n. 3, p. 541-544. 1990.

GREDILLA, Ricardo; BARJA, Gustavo. Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology*, v. 146, n. 9, p. 3713-3717. 2005.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Doenças renais e diuréticos. In: _____. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 402-415.

HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*, v. 186, p. 1-85. 1990.

HARMAN, Denham. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, v. 11, n. 3, p. 298-300. 1956.

HIMMELFARB, Jonathan. *et al.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International*, v. 62, n. 5, p. 1524-1538. 2002.

JIMENEZ, Mariana Huerta. *et al.* Estrés oxidativo y el uso de antioxidantes en animales domésticos. *INCI*. v. 30, n. 12, p. 728-734. 2005.

KARAMOUZIS, Ioannis. *et al.* Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*, v. 28, n. 3, p. 397-404. 2008.

LEVEY, Andrew S. *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine*, v. 139, n. 2, p. 137-147. 2003.

LINDEMAN, R. D.; TOBIN, J.; SHOCK, N. W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 33, n. 4, p. 278-285. 1985.

MARQUES, Sueli. *O idoso após acidente vascular cerebral: consequências para a família*. 2004. 171f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

MCARDLE, Anne; VASILAKI, Aphrodite; JACKSON, Malcolm. Exercise and skeletal muscle ageing: cellular and molecular mechanisms. *Ageing Research Reviews*, v. 1, n. 1, p. 79-93. 2002.

MCKIERNAN, Susan H. *et al.* Adult-onset calorie restriction delays the accumulation of mitochondrial enzyme abnormalities in aging rat kidney tubular epithelial cells. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 292, n. 6, p. F1751-F1760. 2007.

MINELLI, Alba. *et al.* Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1795, n. 2, p. 83-91. 2009.

MOTA, Paula M.; FIGUEIREDO, Pedro A; DUARTE, José A. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. v. 4, n. 1, p. 81-110. 2004.

NEGRI, Armando Luis. F2 Isoprostanos y Daño Oxidativo Renal. *Revista de Nefrología, Diálisis y Transplante*, n. 49, p. 3-7. 1999.

NÚÑEZ-SELLÉS, Alberto J. Antioxidant Therapy: Myth or Reality? *Journal of Brazilian Chemical Society*. v. 16, n. 4, p. 699-710. 2005.

NUSSENZVEIG, I. Envelhecimento renal. In: CARVALHO FILHO, E. T.; PAPALÉO NETTO, M. (Ed.). *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 221-225.

PAPALÉO NETTO, Mateus; PONTE, José Ribeiro da. Envelhecimento: desafio na transição do século. In: PAPALÉO NETTO, M. (Ed.). *Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 3-12.

PAPALÉO NETTO, Mateus. O Estudo da velhice no século XX: Histórico, definição do campo e termos básicos In: FREITAS, Elizabete Viana de. *et al.* (Ed.). *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 2-12.

RAZZAQUE, M. Shawkat. Does renal ageing affect survival? *Ageing Research Reviews*, v. 6, n. 3, p. 211-222. 2007.

RECKELHOFF, Jane F. *et al.* Chronic aminoguanidine attenuates renal dysfunction and injury in aging rats. *American Journal of Hypertension*, v. 12, n. 5, p. 492-498. 1999.

RECKELHOFF, Jane F. *et al.* Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F2-isoprostanes in aging kidneys. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 274, n. 3, p. R767-R774. 1998.

RODRIGUEZ-ITURBE, Bernardo. *et al.* Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 1, p. 255-260. 2007.

ROMÃO JÚNIOR, João Egídio. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26, p. 1-3. 2004.

SALGADO FILHO, Natalino; BRITO, Diego José de Araújo. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 28, n. 3, p. 1-5. 2009.

SCHIPPER, Hyman M. Brain iron deposition and the free radical-mitochondrial theory of ageing. *Ageing Research Reviews*, v. 3, n. 3, p. 265-301. 2004.

SCHNEIDER, Cláudia Domelles; OLIVEIRA, Alvaro Reischak. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 10, n. 4, p.308-313. 2004.

SERRA, Jorge A. *et al.* Systemic Oxidative Stress Associated with the Neurological Diseases of Aging. *Neurochemical Research*, Jun 2. 2009.

SESSO, Ricardo. *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 30, n. 4, p. 233-238. 2008.

SIES, Helmut. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, v. 82, n. 2, p. 291-295. 1997.

SILVA, Antônio Itamar da; ALVES, Vicente Paulo. Envelhecimento: resiliência e espiritualidade. *Diálogos Possíveis*, v. 6, n. 1, p. 189-209. 2007.

SOHAL, Raj S. *et al.* Protein oxidative damage is associated with life expectancy of houseflies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, n. 15, p.7255-7259. 1993.

STENVINKEL, Peter; ALVESTRAND, Anders. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in Dialysis*, v. 15, n. 5, p. 329-337. 2002.

STENVINKEL, Peter. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *Journal of Renal Nutrition*, v. 13, n. 2, p. 144-148. 2003.

THOMAS, Susan E. *et al.* Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 9, n. 2, p. 231-242. 1998.

TRACY, Richrad E. *et al.* Influence of arteriolar hyalinization on arterial intimal fibroplasia in the renal cortex of subjects in the United States, Peru, and Bolivia, applicable also to other populations. *American Journal of Hypertension*, v. 15, n.12, p. 1064-1073. 2002.

YU, Byung Pal. Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 21, n. 5, p. 651-668. 1996.

ZHOU, Xin J. *et al.* The aging kidney. *Kidney International*, v. 74, n. 6, p. 710-720. 2008.

ZHU, Xiang-Yang. *et al.* Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 24, n. 10, p. 1854-1859. 2004.

Recebido: 04-02-2010
1ª Revisão: 16-06-2010
2ª Revisão: 16-08-2010
Aceite Final: 01-10-2010