

# ***Stress Oxidativo e o seu diagnóstico***

## ***Uma revolução na medicina preventiva***

Índice

### 1. Introdução

Radicais livres. Espécies reativas de oxigénio

Como são formadas as espécies reativas de oxigénio?

Quais são os mecanismos antioxidantes do organismo humano?

O que é stress oxidativo e qual a sua importância?

Quais são os marcadores do stress oxidativo?

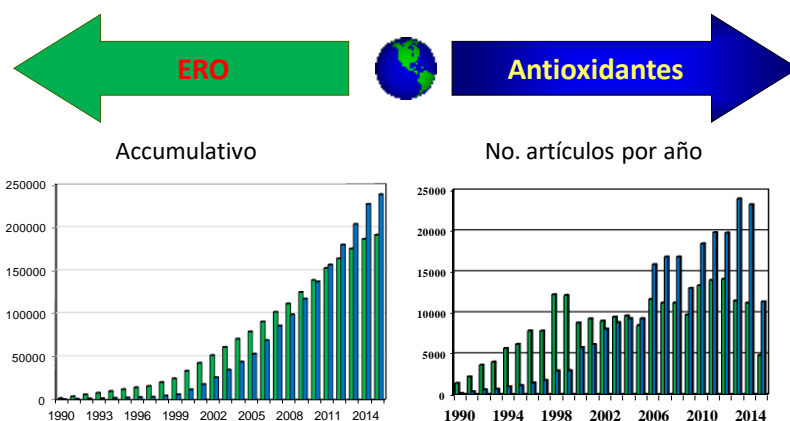
O que é um produto antioxidante?

O que é terapia antioxidante?

Bibliografia:

## **1. Introdução**

A relação entre a concentração de *radicais livres* e o estado de saúde do ser humano é um fato atualmente aceite pela comunidade científico - médica. Novos vocabulários, como *stress oxidativo*, *radicais livres* e *antioxidantes*, são cada vez mais comuns e o número de eventos científicos internacionais que são organizados todos os anos, além de artigos que aparecem nas revistas científicas (Fig. 1) e disseminação. popular, indicam o crescente interesse neste tópico. Essa avalanche informativa levou ao aparecimento de milhares de produtos, de origem natural ou sintética, geralmente vendidos como "Produtos de saúde" com o termo "antioxidantes", que significa a capacidade de reduzir a concentração de radicais livres no corpo humano e, portanto, melhorar o estado de saúde daqueles que o consomem.



Fuente PubMed – MedLine 2015

**Figura 1.** Número de artigos científicos entre 1990 e 2015, sobre o tema radical livre e antioxidantes de acordo com a base de dados de perfil biomédica PubMed.

Desde os anos 90 do século XX, a questão relacionada aos radicais livres e a sua participação nas patologias humanas teve um grande e sustentado aumento no número de publicações científicas. Embora no período entre 1990-1998 tenha havido alta proporção de trabalhos referentes ao tema "radicais livres" com menor proporção no assunto "antioxidantes", a partir desta data e até hoje o assunto "antioxidantes" teve uma decolagem considerável. As razões para esse comportamento são variadas, mas uma de grande incidência está relacionada com o fato de que no período anterior a 1998, a foi realizada principalmente uma pesquisa básica. Dentre os principais achados até ao momento, destaca-se a demonstração na fase pré-clínica e depois na fase clínica da participação dos radicais livres em diferentes mecanismos fisiopatológicos. Em 1997, é estabelecida a justificativa para o uso de terapias antioxidantes,<sup>1</sup> e como mostra a Figura 1, é a partir deste ano que os trabalhos que procuram demonstrar a eficácia dessas terapias em diferentes condições clínicas avançam. A "estagnação" no número de investigações por ano que ocorrem desde 1998 para muitos especialistas está intimamente ligada a dois fatores:

- 1) Os métodos analíticos utilizados nas fases básicas da pesquisa não são facilmente aplicáveis a estudos em humanos;
- 2) O pessoal encarregue diretamente da saúde humana não domina o significado das variáveis de laboratório referidas como stress oxidativo. Devido para o rápido progresso da pesquisa sobre este assunto essas questões não fizeram parte da sua preparação.

Para ilustrar a importância do assunto para a vida cotidiana, vale a pena mencionar um exemplo, talvez o de maior divulgação: o **paradoxo francês**<sup>2</sup>, que consiste na aparente compatibilidade de uma dieta rica em gorduras com uma incidência reduzida de aterosclerose coronária, que é atribuído ao consumo regular pelo vinho tinto francês ou sumo de uva, os produtos com alto teor de flavonóides.<sup>3</sup> A estes flavonóides e outras

substâncias fenólicas que constituem o vinho tinto atribuem-se propriedades antioxidantes, <sup>4</sup>que reduzem a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, assim, diminuem o risco de doenças aterogénicas. <sup>5,6</sup>Outros exemplos são o processo de envelhecimento do organismo humano<sup>7</sup>e as correlações encontradas entre os processos de iniciação, promoção e progressão do cancro <sup>8-11</sup>com o aumento da geração de radicais livres e seus metabólitos, o que induziu o consumo de produtos antioxidantes como agentes quimiopreventivos.

Apesar desse aumento, tanto na informação científica e técnica, como na divulgação e, além disso, na publicidade comercial de produtos antioxidantes para estimular o seu consumo, a questão do *stress oxidativo* é pouco conhecida pela comunidade médica, pois os motivos mencionados acima e outros relacionados à complexidade do assunto em questão. Este trabalho pretende introduzir, pelo menos em parte, essa lacuna de informação. Especialmente este material é destinado ao pessoal médico que trabalha na Atenção Primária à Saúde, embora certamente seja útil para outras especialidades e profissionais que desenvolvem seus cuidados, ensino e atividade científica no campo da saúde humana, bem como para o público. em geral, tentou-se usar a linguagem mais acessível possível, sem abandonar o rigor científico de sua apresentação.

**A indicação de uma terapia antioxidante ou pró-oxidante requer I diagnóstico de stress oxidativo para torná-lo pessoal e para continuar a sua eficácia .**

## **Radicais livres. Espécies reativas de oxigênio**

Um radical livre é uma espécie química definida, que possui na sua estrutura um ou mais elétrons não pareados, caracterizada pela sua alta reatividade e capacidade de formar outros radicais livres por reações químicas em cadeia.<sup>12</sup> Ao contrário de espécies químicas que possuem carga elétrica (iões), geralmente estáveis nos meios mais comuns, muitos radicais livres são instáveis, portanto tendem a reagir muito rapidamente com outros componentes químicos.

As espécies reativas de oxigênio (ERO) incluem radicais livres e moléculas derivadas do oxigênio de interesse biológico com alta reatividade, capaz de produzir radicais livres no organismo humano. <sup>13</sup>

Os ERO mais comuns e biologicamente mais importantes são: *oxigênio singu lete* ( $^1O_2$ ), *radical hidroxilo* ( $HO^*$ ), *radical alcóxilo* ( $RO^*$ ), *anião radical superóxido-* ( $O_2^{\bullet-}$ ), *óxido nítrico* ( $NO^*$ ), *peróxido de hidrogênio* ( $H_2O_2$ ), *ácido hipocloroso* ( $HOCl$ ) e *peroxinitrito* ( $ONOO$ ).

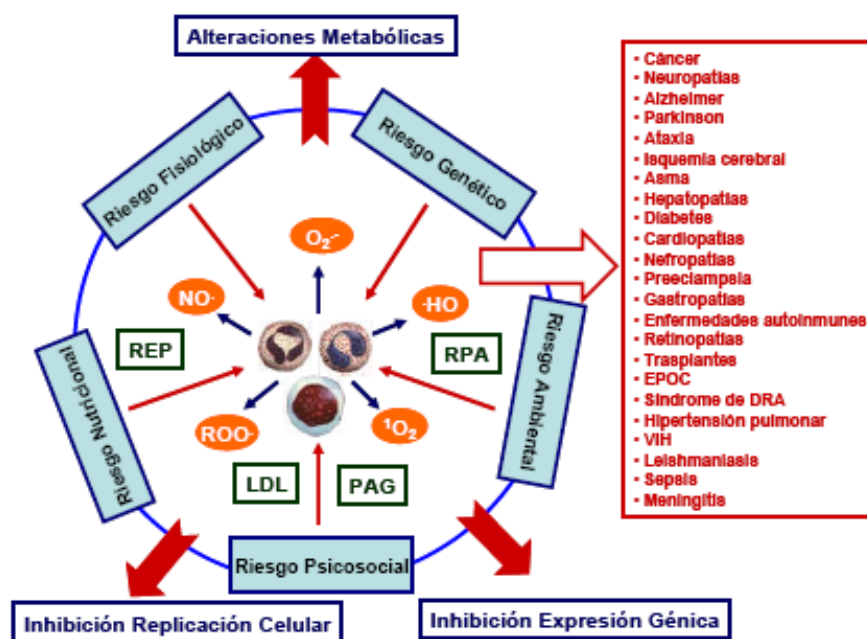
Há outro grupo de radicais livres em que o elétron não emparelhado tem átomos de carbono (C), nitrogênio (N) ou enxofre (S) como centro . No futuro e com o objetivo de simplificar, todas essas espécies químicas serão referidas como ERO neste texto.

## Como são formadas as espécies reativas de oxigênio?

Existem diferentes processos geradores endógenos de ERO, como respiração mitocondrial ( $O_2^{\bullet}$ ), ativação de leucócitos polimorfonucleares ( $HOCl$ ,  $^1O_2$ ,  $HO^{\bullet}$  e  $H_2O_2$ ), o metabolismo do ácido araquidônico ( $O_2^{\bullet}$ ), as ações enzimáticas ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $NO^{\bullet}$  e  $H_2O_2$ ) e a catálise para a liberação de ferro e cobre ( $HO^{\bullet}$ ), entre outros.<sup>14</sup> Ou seja, o organismo humano produz ERO *necessárias* para o funcionamento e equilíbrio harmonioso de vários sistemas, sem os quais distúrbios fisiológicos ou alterações no sistema imunológico podem ocorrer e dar origem a várias doenças ou permitir a sua evolução e desenvolvimento em diferentes estados patológicos.<sup>15</sup>

Outros EROs são formados *excessivamente* no organismo humano pela ação de fatores exógenos, que constituem um stress para o organismo humano. Entre esses fatores estão a poluição do meio ambiente (ar, solo e água), as radiações de todos os tipos (UV, gama, terrestres, etc), hábitos tóxicos (tabaco, álcool e drogas), dieta pobre, a exposição a substâncias tóxicas (fertilizantes e pesticidas), metabolismo de alguns medicamentos e alto stress físico ou psicológico. Alguns desses fatores podem ser tomados para controlar, como por exemplo, alimentos, hábitos tóxicos e exercícios físicos, mas outros estão fora de controle da pessoa, por exemplo, a poluição ambiental e exposição contínua a radiação. Ou seja, o organismo está sujeito, de maneira contínua, à produção *excessiva* de ERO pela ação de fatores externos que não podem ser controlados pela pessoa.<sup>16</sup>

Outra fonte geradora de ERO é a alteração estrutural de macromoléculas essenciais da célula (ADN, proteínas e lipídios), sobre a qual se originam reações químicas irreversíveis. Essas reações geram derivados (por exemplo, malonil aldeído e hidroperóxidos orgânicos) que propagam danos oxidativos no organismo humano. Ainda que que permaneça controverso, é geralmente aceite que a terceira via de produção de ROS é uma *consequência* de alterações genéticas (hereditárias ou não) ou desordens fisiológicas do organismo como um resultado de alguma doença. No entanto, outros autores, com base em algumas evidências experimentais, consideram o contrário.<sup>17</sup> Isto é, a *causa* de tais alterações genéticas ou perturbações fisiológicas é a superprodução de ROS, quer endogenamente ou exogenamente, que promove a fragmentação do ADN e a rutura da parede celular, com o qual o problema de *stress O oxidativo* deve ser de maior importância na terapia de doenças do que o atribuído até agora.



**Figura 2.** Diferentes tipos de stress são os fatores que desencadeiam a superprodução de ERO (stress oxidativo). Os EROs podem causar fragmentação das cadeias de proteínas e DNA [quebra das ligações peptídicas (REP), quebra da ponte de enxofre da cisteína (RPA) e perda de base]], degradação de carboidratos (especialmente oligo- e polissacarídeos), oxidação lipídica (produção de LDL oxidado) e produção de produtos avançados de glicosilação (PAG). Essas reações químicas podem causar alterações no metabolismo, inibição da replicação celular e alterações genéticas relacionadas à fisiopatologia de um elevado número de doenças. DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica, DRA - angústia respiratória aguda, HIV - vírus da imunodeficiência humana.

## ¿ O que são os mecanismos antioxidantes do organismo humano?

Os mecanismos antioxidantes disponíveis no corpo humano para reduzir o excesso de ROS, causados por fatores endógenos ou exógenos, podem ser classificados da seguinte forma: <sup>18</sup>

**Mecanismo preventivo:** Várias proteínas participam desse mecanismo, que possui capacidade coordenada de ligação de núcleos ou metais, como albumina, metalotioneína e ceruloplasmina, que possuem núcleo de cobre (Cu); e ferritina, transferrina e mioglobina, que possuem um núcleo central de ferro (Fe). Isso evita a formação de EROs muito prejudiciais, como radicais hidroxila, de outras moléculas. A deficiência de algumas dessas proteínas no organismo ou nos metais Cu e Fe, em torno dos quais esses complexos de coordenação são formados, ou alteração estrutural devido a causas genéticas ou fisiológicas, deixa o organismo desprotegido contra a superprodução endógena de ERO.

**Mecanismo reparador:** Consiste em enzimas que reparam ou eliminam biomoléculas danificadas pelo ataque de ERO, como glutathiona peroxidase ( GPx ), glutathiona redutase (GR) e metionina sulfóxido redutase (MSR). Estas enzimas atuam como intermediários na reparação de danos oxidativos pelo ataque de ROS produzidas em excesso. Todo o fator no ambiente que inibe ou modifica a sua atividade torna-se uma condição que favorece o aparecimento ou o reforço do *stress oxidativo*. Isso requer, portanto, conhecimento da química das enzimas de reparo de danos oxidativos. Apenas para citar um exemplo: foi demonstrado que o selénio (Se) atua como um cofator do GR; se o organismo é deficiente em Se, as funções do GR serão inibidas e o dano oxidativo é favorecido.<sup>19</sup> Portanto, a suplementação com Se nesses casos deve ser uma alternativa terapêutica para reduzir o dano oxidativo e a progressão da doença.

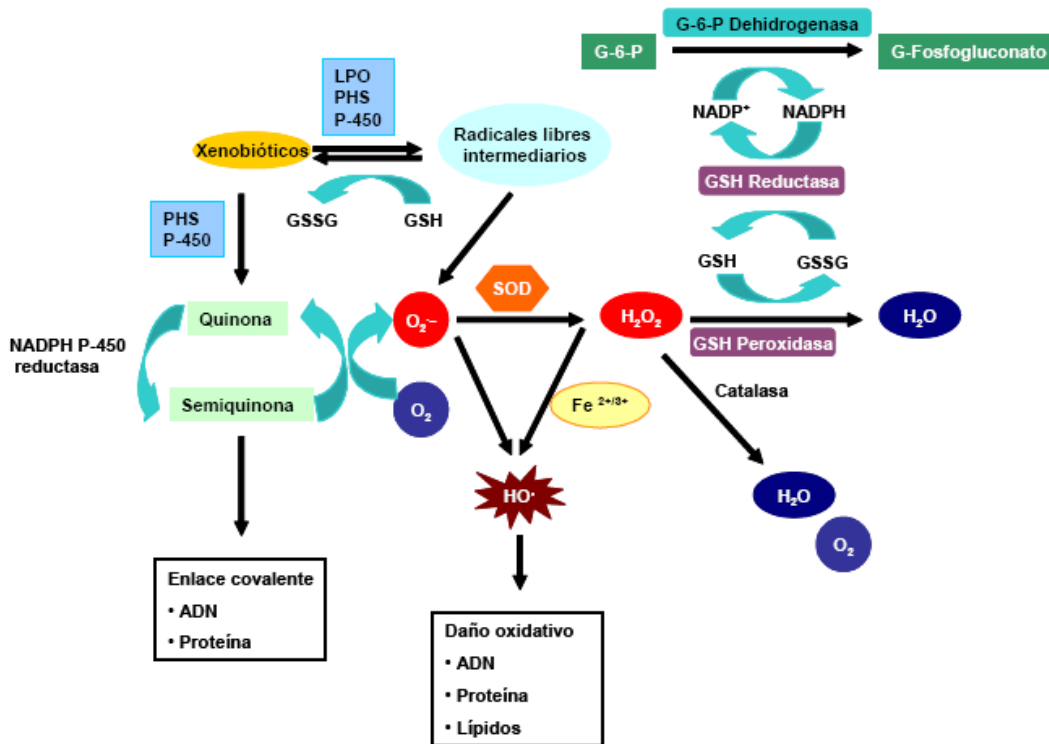
**Mecanismo de sequestro:** Consiste na eliminação do excesso de ERO formado no organismo, que pode ser alcançado pela ação de enzimas como superóxido dismutase (SOD), GPx , catalase e outras metaloenzimas ou a presença de entidades químicas com capacidade de sequestro. Os radicais livres, tais como os ácidos gordos poli-insaturados , ácido úrico e ácido ascórbico (vitamina C), tocoferóis (vitamina E), bilirrubina, os carotenóides e os flavonóides.<sup>20</sup>

Os mecanismos de defesa antioxidante descritos acima podem ser insuficientes quando ocorre um desequilíbrio muito pronunciado em favor da produção excessiva de ERO ou do enfraquecimento dos sistemas antioxidantes endógenos. Portanto, é essencial considerar sempre uma, algumas ou todas as seguintes alternativas:

- Eliminar hábitos tóxicos, como consumo de álcool e tabaco
- Aumentar o consumo de hortaliças, vegetais e frutas
- Diminuir o consumo de fritado
- Complemente a dieta com produtos antioxidantes de eficácia e segurança comprovadas

## O que é o Stress Oxidativo e qual a sua importância?

O ambiente oxidativo do organismo humano, isto é, a produção endógena de ERO sem exceder certos limites, é essencial para a regulação metabólica, produção de energia, ativação ou inativação de biomoléculas, transdução de sinal, renovação e controlo celular. do tónus vascular, entre outros. Se esse equilíbrio entre os sistemas oxidantes (geradores de ERO) e os antioxidantes (preventivo, sequestrante e reparador) for desequilibrado em favor dos primeiros, devido à produção excessiva de ERO, ao enfraquecimento dos sistemas antioxidantes ou de ambas as causas, será na presença do que é conhecido como *stress oxidativo* (fig. 3) .<sup>21</sup>



**Figura 3.** Esquema do balanço de redução-oxidação (redox) do organismo humano, onde é possível ver as vias de formação das diferentes espécies reativas de oxigênio (ERO), que são reguladas por vários processos enzimáticos que regulam os mecanismos endógenos de defesa antioxidante. A rutura deste ambiente redox em favor do excesso de produção de ERO é o que é conhecido como stress oxidativo.

O excesso de ERO promove o ataque destes às células (lipídios, proteínas e DNA), o que leva ao início de uma série de reações químicas que podem levar ao aparecimento de distúrbios fisiopatológicos graves e à exacerbação da doença ou mesmo alterar o desempenho físico ou psíquico de uma pessoa supostamente saudável. No entanto, alguns autores consideram que isso acontece exatamente o contrário; isto é, que o stress oxidativo leva ao aparecimento da doença e é a causa das alterações que são observadas posteriormente nos sistemas biológicos.<sup>22</sup>

Atualmente, quase 100 doenças foram estudadas nas quais existem evidências experimentais sobre a incidência de desequilíbrio do estado oxidativo na sua emergência e desenvolvimento;<sup>23</sup> entre eles: cardiovascular, neurológico, endócrino, respiratório, imunológico, gastrointestinal e oncológico. No entanto, a maioria dos autores de publicações científicas relacionadas com este assunto, tanto os que são favoráveis quanto os que são contra a terapia antioxidante, concordam que é necessário um maior número de ensaios clínicos controlados, por períodos de tempo prolongado e com um número suficiente de sujeitos, o que torna válida a teoria da terapia antioxidante.<sup>24</sup> Uma das maiores deficiências dos ensaios clínicos com antioxidantes realizados até ao momento tem sido a falta de métodos de diagnóstico adequados para seguir indicadores do ambiente redox.

Evidências experimentais, *in vitro* e *in vivo*, garantem que uma célula atacada por ERO possa:

- ✓ **alterar o** seu código genético modificando a estrutura espacial da molécula de ADN ou modificando pares de bases,
- ✓ **reprimir** a expressão génica inibindo ou ativando fatores de transcrição,
- ✓ **perder a sua** integridade por perturbar a parede celular causada pela oxidação lipídica,
- ✓ **modificar as** suas funções pelo acúmulo de lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (LDL),
- ✓ **ativar ou inativar** enzimas essenciais para o funcionamento celular.

Esses processos de degradação celular podem levar à perda parcial ou total das funções fisiológicas do organismo humano. Uma das obras mais completas sobre este tema <sup>25</sup> mostra os resultados que corroboram a associação entre stress oxidativo e doenças relacionadas ao envelhecimento.

## Quais são os marcadores do stress oxidativo?

Uma das deficiências que na maioria das vezes se têm apontado para estudos clínicos com produtos antioxidantes é a inadequada seleção de marcadores de stress oxidativo em fluidos biológicos (plasma, sangue, urina, líquido cefalorraquidiano e outros). Esses estudos, realizados entre as décadas de 70 e 80, consideraram a medida da concentração do produto antioxidante em si no fluido biológico, que não oferece nenhuma informação sobre a intensidade do stress oxidativo. A partir do final dos anos 80, um grupo de marcadores químicos ou biomarcadores que, direta ou indiretamente, fornecem informações sobre a concentração de diferentes tipos de ERO no organismo humano são introduzidos na medição do stress oxidativo. Até sugeriu a existência de marcadores específicos para certas doenças.

O uso de biomarcadores de estresse oxidativo surge devido à descoberta do aumento desse evento em condições patológicas. O objetivo é desenvolver novas estratégias preventivas, de diagnóstico e terapêuticas para prevenir ou retardar o aparecimento de complicações, como aterosclerose e doenças cardiovasculares, entre outras.

Os biomarcadores oferecem informações sobre três níveis progressivos da doença:

- ✓ Como parâmetros mensuráveis de danos a biomoléculas, como lipídios e proteínas;
- ✓ Como marcadores funcionais, por exemplo, da função cognitiva;
- ✓ Como parâmetros relacionados a uma doença específica.

Outros objetivos que são perseguidos no desenvolvimento de um biomarcador são ajudar no diagnóstico pré-sintomático e sintomático de doenças e oferecer parâmetros que permitam demonstrar a eficácia clínica de um novo tratamento. A utilidade do biomarcador de dano oxidativo ideal reside na sua capacidade de fornecer indicações precoces da doença e sua progressão. Um biomarcador de stress oxidativo aceitável deve



ser uma entidade química que possua algumas, ou de preferência todas, as seguintes características.<sup>26</sup>

- Resultado de um grave dano oxidativo que pode estar relacionado, de forma injustificável, ao aparecimento e progressão da doença.
- Acessível num tecido-alvo ou substituto válido, que reflete a modificação oxidativa nesse tecido, quantitativamente.
- Específico para ERO livre em estudo e ser confundido dá fatores derivados da ingestão de alimentos ou suplementos nutricionais.
- Tenha uma concentração adequada para ser detetável com as técnicas de análise química disponíveis, de maneira específica, sensível e reproduzível.
- Baixa dispersão dos valores de concentração; de preferência, que a variação intra-amostra ao longo do tempo seja menor que a variação entre sujeitos.
- Estável, não suscetível à indução de artefatos ou perdas durante o manuseio, processamento, análise e armazenamento de amostras.

Devido à complexidade das doenças associadas ao stress oxidativo, é muito improvável que um único marcador disso substitua os resultados de um diagnóstico clínico. Por esta razão, o desenvolvimento de biomarcadores é essencial para uma melhor compreensão da doença, um diagnóstico mais preciso ou prognóstico e desenvolvimento de medicamentos futuros, alimentos funcionais ou suplementos (Fig. 4).

**“ Os ensaios clínicos com antioxidantes tentaram medir a eficácia com base nos objetivos da observação clínica. No entanto, poucos estudos têm MONITORIZAÇÃO dos marcadores de oxidação. Futuros ensaios clínicos com antioxidantes devem monitorar os marcadores do stress oxidativo em pacientes com altos níveis de stress oxidativo. Esses marcadores devem ser monitorados para mostrar o efeito direto do antioxidante que é o objeto do estudo clínico no estado redox do paciente”<sup>27</sup>**



**Figura 4.** Resumo de alguns dos principais marcadores do estresse oxidativo.

## O que é um produto antioxidante?

O produto antioxidante é aquele que **impede** a formação de ERO em quantidades prejudiciais ao corpo humano, **estimula** os mecanismos de reparo endógenos aos danos causados pelo ataque do ERO ou **fornece** entidades químicas que aumentam a capacidade endógena de sequestro de radicais livres formados em excesso no organismo. A ingestão de frutas e vegetais frescos na dieta diária é uma das melhores maneiras de **evitar** a geração excessiva de EROs, <sup>28</sup> portanto a existência de uma dieta equilibrada deve ser considerada como o primeiro passo no caminho para alcançar um estado de saúde satisfatório. No entanto, a presença contínua e crescente de fatores de risco ambientais, incluindo períodos prolongados de stress físico e psicológico, torna aconselhável consumir produtos antioxidantes que, pelo menos, cumpram algumas das funções descritas acima.

O melhor produto antioxidante será aquele capaz de **impedir** a geração de ERO em excesso, **estimular** os mecanismos de reparação de tecidos danificados pelo ataque de ERO e **aumentar** a capacidade antioxidante do organismo humano pela **disposição** de componentes capazes de eliminar o excesso de ERO no corpo. <sup>29</sup>

## O que é terapia antioxidante?

O tópico da terapia antioxidante é muito controverso na comunidade científica e médica. A maioria relaciona esse termo à administração de formulações que contêm produtos antioxidantes, únicos ou complementares, na terapia de uma doença específica. De fato, é aceito que, portanto, exista alguma relação entre a progressão ou etiologia da doença e a presença de stress oxidativo em algumas das suas formas. No entanto, na maioria dos protocolos de ensaios clínicos realizados sob o termo "terapia antioxidante", as características da variabilidade do stress oxidativo entre pacientes não são levadas em consideração ou desconhecidas. Apesar de todas as evidências na literatura científica sobre a relação entre stress oxidativo e progressão de doenças, principalmente crônicas, a administração de produtos antioxidantes aos pacientes é considerada, com muita frequência, como suplementar ou de segunda importância na metodologia terapêutica. Um dos fatores que podem contribuir para isso é o atual ambiente regulatório, onde antioxidantes não são considerados medicamentos, mas *suplementos nutricionais* ou *produtos naturais para a saúde*, uma vez que o stress oxidativo não é considerado uma categoria terapêutica.

Como descrito acima, o stress oxidativo é uma perturbação do equilíbrio de oxidação-redução (redox) para a produção através de ROS; mas qual ou quais ERO é? Qual ou quais os mecanismos antioxidantes endógenos não está a cumprir os seus deveres? Por fim, qual seria o melhor antioxidante, de acordo com as respostas às perguntas anteriores? Ou seja, *não basta diagnosticar a existência de stress oxidativo, de acordo com os marcadores químicos descritos acima, mas para fazer "um plano feito sob medida para o paciente"*, o que acrescenta uma dificuldade insuperável ao projetar o protocolo de ensaios clínicos, de acordo com os regulamentos das agências reguladoras. Todos os ensaios clínicos publicados sob o termo "terapia antioxidante" foram feitos ao abrigo destes regulamentos, que conferem uma polarização que, desde o seu início, limita o âmbito dos seus resultados, que são discutidas abaixo.<sup>30</sup>

A primeira evidência da relação entre estresse oxidativo e fatores de risco é relatado para o sistema cardiovascular. No entanto, mais de 25 anos após o referido estudo epidemiológico (*o paradoxo francês*) afirma ainda: "Evidências de estudos observacionais sugerem que a administração de antioxidantes pode reduzir o risco de doença cardiovascular. Mas as limitações desses estudos implicam que esses resultados ainda devam ser vistos como observações preliminares dos efeitos que precisam de mais estudos em ensaios clínicos randomizados." <sup>31</sup>

Uma revisão recente da terapia antioxidante no Sistema Nervoso Central (SNC) <sup>32</sup> pode ilustrar, a título de exemplo, o acima e pode ser resumido nos seguintes aspetos:

1. Dano cerebral ocorre no SNC, em essência, pelo ataque de  $O_2^{\bullet-}$  e  $NO^{\bullet}$
2. Os resultados, tanto na prevenção de infarto cerebral como na recuperação de danos pós-infarto, por suplementação com vitaminas C ou E,  $\beta$ -caroteno, N-acetilcisteína, ubiquinona (Coenzima Q10) e ácido lipóico, foram contraditórios e não permitiram chegar a conclusões. Um fato interessante é que foi recomendado aplicar esses tratamentos onde o stress oxidativo era leve. Novos ensaios clínicos foram recomendados com base nas experiências desses resultados.

3. O único produto antioxidante que apresentou efeitos significativos, tanto como co-neuroprotetor (profilático) quanto na melhora do paciente pós-infarto (administração 24 horas após o infarto por um mês) foi o Ebselen (sal orgânico de selênio com atividade mimética). o GPx ).

Concluindo: os antioxidantes devem ser administrados de acordo com a origem fisiológica do stress oxidativo, o local de geração das EROs e o tipo de EROs envolvidos no dano oxidativo e na gravidade do referido dano. Como recomendação: use um *coktail* antioxidante na terapia de danos no SNC , com elevada probabilidade de efeitos sinérgicos e o desenho de novos antioxidantes sintéticos, a partir do estudo de bases moleculares na relação entre stress oxidativo e as bases fisiológicas de danos cerebrais.

É importante notar que o arsenal da terapia antioxidante não inclui apenas substâncias antioxidantes, mas também envolve agentes não clássicos, como quelantes de metais (por exemplo , soro EDTA , D esferrosamina , entre outros), agentes oxidantes cujo mecanismo é baseado na estimulação de mecanismos antioxidantes endógenos (ozonioterapia, radiação <sup>33, 34</sup>UV, entre outros), procedimentos que geram pequenos estímulos oxidantes (por exemplo, prática de exercícios físicos). Esse fato enfatiza a necessidade de um diagnóstico preciso do ambiente redox , a tomada de medidas personalizadas e o acompanhamento do sujeito.

Talvez a maior controvérsia atual da terapia antioxidante esteja no tratamento do cancro. Enquanto alguns afirmam que a terapia antioxidante deve ser evitada durante a quimioterapia e radioterapia, que podem reduzir a eficácia da terapia antitumoral , <sup>35</sup> outros dizem o contrário e recomendam o uso de antioxidantes , <sup>36</sup> tanto na quimioprevenção do cancro como na redução efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia e potencializando o efeito da terapia contra o cancro com métodos convencionais. Um relatório recente de uma equipa de pesquisadores da Universidade "Thomas Jefferson", EUA, conclui, corretamente, que: "Antioxidantes são rotineiramente usados para atenuar a toxicidade de agentes quimioterapêuticos e radioterapia, enquanto preservar a eficácia dessa terapia. Isso apoia o argumento de que a suplementação com antioxidantes naturais pode ser combinada, com segurança, com quimioterapia e radioterapia. No entanto, reconhece-se que ensaios clínicos controlados e randomizados devem ser projetados para determinar a dose e o tempo ideais de administração de antioxidantes durante quimioterapia e radioterapia." <sup>37</sup>

Qualquer terapia ou procedimento que tente modificar o ambiente redox deve ser acompanhado por um diagnóstico do sistema redox. <sup>38</sup>

### **Bibliografia:**

1. Maxwell S. R.J. Terapia anti-oxidante : tem algum papel no tratamento de doenças humanas ? Exp Opin Invest Invest Drugs 1997; 6 (3): 211-236.

2. Renaud S, De Lorgeril M. Vinho, álcool, plaquetas e o paradoxo francês para doenças cardíacas coronárias. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
3. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. A administração de vinho e suco de uva inibe a atividade plaquetária e a trombose *in vivo* nas artérias coronárias caninas estenosadas. *Circulation* 1995; 91: 1182-1188.
4. Lotito SB, Frei B. Consumo de alimentos ricos em flavonóides e aumento da capacidade antioxidante plasmática em humanos: causa, consequência ou epifenômeno? *Radic livre Biol Med* 2006; 41: 1727-1746.
5. Frankel EN, Kanner J, alemão JB, Parks E, Kinsella JE. Inibição da oxidação de lipoproteínas humanas de baixa densidade por substâncias fenólicas no vinho tinto. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
6. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. O consumo de vinho tinto e refeições reduz a suscetibilidade do plasma humano e da lipoproteína de baixa densidade à peroxidação lipídica. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-554.
7. Cutler RG. Antioxidantes e envelhecimento. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 373S-379S.
8. Pitot HC, Dragan YP. Fatos e teorias sobre os mecanismos da carcinogênese. *FASEB J* 1991; 5: 2280-2286.
9. Kehrer JP. Radicais livres como mediadores de lesões e doenças teciduais. *Crit Rev. Toxicol* 1993; 23: 21-48.
10. Halliwell B. Estresse oxidativo, nutrição e saúde. Estratégias experimentais para otimização da ingestão de antioxidantes nutricionais em humanos. *Free Radic Res* 1996; 25: 57-94.
11. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S. Ingestão de flavonóides e risco a longo prazo de doença cardíaca coronária e câncer nos sete países estudados. *Arch Intern Med* 1995; 155: 381-386.
12. Elejalde Guerra JI. Estresse oxidativo, doenças e tratamento antioxidante. *An Med Interna (Madri)* 2001; 18: 50-59.
13. Mohanakumar KP, Thomas B. Óxido nítrico: um antioxidante e neuroprotetor. *Ann NY Acad Sci* 2002; 962: 389-401.
14. Barry EM, Kohen R. O sistema antioxidante biológico é integrado e regulado? *Exptl Physiol* 1997; 82: 291-295.
15. Cross JV, DJ Templeton. Regulação da transdução de sinal através da oxidação de proteínas cisteína. *Sinal Antiox e Redox* 2006; 8: 1819-1827.
16. Beck MA. Estresse oxidativo induzido por nutrição. Efeito na doença viral. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1082-1086.
17. Whitton PS. Inflamação como fator causal na etiologia da doença de Parkinson. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 963-976.
18. Correntes E, Packer L (eds). *Manual de Antioxidantes*. M. Dekker Inc, N. York, EUA, 1996.
19. Pentec CF, Grey WP. Agentes quimiopreventivos: selênio. *Pharmacol Ther* 1998; 79: 179-192.
20. Bray T, Scoene N (eds). *Modelos e métodos em sinalização celular e expressão gênica. Aplicação à pesquisa de estresse oxidativo*. OICA Interntl, Londres, 2000.
21. Sies H. Estresse oxidativo: oxidantes e antioxidantes. *Exptl Physiol* 1997; 82: 291-295.
22. Juranek I, Bezek S. Controvérsia da hipótese dos radicais livres: espécies reativas de oxigênio - causa ou consequência de lesão tecidual? *Gene Physiol Biophys* 2005; 24: 263-278.
23. Agute A, Cabrera  
L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larranaga N, Martinez C, Navarro C, Quiros JR, Sanchez MJ, Tormo MJ, Gonzalez CA. Ingestão de frutas e vegetais, nutrientes antioxidantes da dieta e mortalidade total em adultos espanhóis: resultados da coorte espanhola da European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1634-1642.
24. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Uso de vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares: meta-análise de ensaios randomizados. *Lancet* 2003; 361: 2017-2023.
25. Cutter RC, Rodríguez H (Eds). *Revisões críticas do estresse oxidativo e do envelhecimento*. World Scientific, Londres, Vols I e II, 1 523 pp, 2002.
26. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Nistroj I, Sies H. Perfis de antioxidantes no plasma humano. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 456-462.
27. Shishebor MH, Hazen SL. Estudos antioxidantes precisam de uma mudança de direção. *Clev J Clin Med* 2004; 71: 285-288.
28. Gey KF. Radicais livres no meio ambiente, medicina e toxicologia. (Eds. B. Cody, E. Middleton e JB Harborne) *AR Liss*, Nova Iorque, pp. 15-24, 1994.
29. Gregorio Martínez Sánchez. *Espécies Reativas de Oxigênio e Balanço Redox, Parte I: Aspectos Básicos e Principais Espécies Reativas de Oxigênio. Revisão. Espécies reativas de oxigênio e balanço redox. Parte I Aspecto básico* *Rev Cubana Farm* v.39 n.3 Set-Dez 2005.
30. Alberto Núñez Sellés, Gabino Garrido Garrido, René Delgado Hernández, Gregorio Martínez Sánchez, Gilberdo Pardo Andreu, Dagmar García Rivera, Patricia Hernández Casaña, Idania Rodeiro Guerra, Mariela Guevara García, Alina Alvarez Leon, Beatriz Garrido Miranda Suarez, Ray. *O desafio da terapia antioxidante*. (2008) Technical Scientific Publishing House, Havana, Cuba ISBN 978-959-05-0525-6.
31. Hasnian BJ, Mooradian AD. Ensaios recentes de terapia antioxidante: O que devemos dizer aos nossos pacientes? *Clev Clin J Med* 2004; 71: 327-334.
32. Gilgun-Sherki Y, Rozenbaum Z, Relamed E, Offen D. Terapia antioxidante na lesão aguda do sistema nervoso central: estado atual. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 271-284.

33. L. Re, MN Mawsouf, S. Menéndez, OS León, GM Sánchez, F. Hernández. Evidência clínica e básica do potencial terapêutico do ozônio. *International Journal of Ozone Therapy* 6: 117-120, 2007.
34. Lamberto Re, G. Malcangi; A Mercanti, V Labate, Gregorio Martínez-Sánchez. Ozonioterapia: um estudo clínico sobre o manejo da dor. *Pesquisa Radical Livre*, julho de 2008; 42 (S1): P5-22.
35. D. Andrea GM. O uso de antioxidantes durante a quimioterapia e a radioterapia deve ser evitado. *Câncer J Clin* 2005; 55: 319-321.
36. Prasad KN, Cole WC. Antioxidantes em quimioterapia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 8-9.
37. Universidade "Thomas Jefferson" "Suplementação de antioxidantes no câncer: interação potencial com quimioterapia convencional e radioterapia". Relatório, julho de 2006, 9 pp.
38. Gregorio Martínez-Sánchez, Lamberto Re. O diagnóstico clínico do equilíbrio redox está atualizado. *Pesquisa Radical Livre*, julho de 2008; 42 (S1): S2-2.

Para expandir o efeito da radiação solar na saúde ou o efeito do exercício físico, consulte:

1. Gregorio Martínez- Sánchez. " **Sol e saúde. O ABC da fotoproteção** ". (2012). ISBN 978-3-8473-6187-9. Editorial acadêmico espanhol. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG
2. Gregorio Martínez- Sánchez. " **Em movimento. Exercícios físicos para todos** " (2012). ISBN 978-3-8473-6306-4. Publicação acadêmica espanhola. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG
3. Gregorio Martínez Sánchez, Eduardo Candelario Jalil, Isabel García García , Olga Sonia Leon Fernández, Tania Bilbao Reborado, Luis Ledesma Rivero. **Ambiente antioxidante / pró-oxidante. Seu impacto médico** . Ed Arachne. ISBN 978-88-548-4636-4, 2012, pp 680. <http://www.aracneeditrice.it/aracneweb/index.php/publicazione.html?item=9788854846364>