

ESTRESSE OXIDATIVO TEM PAPEL CENTRAL NA GÊNESE DE DOENÇAS CRÔNICAS

Esthefani Lettnin Soares^{1,*}; Rahyane Mena²; Ana Colpo³

1,* , 2 - Graduandas - Centro Universitário da Região da Campanha - URCAMP, esthefanilettnin@gmail.com
3- Drª. - Centro Universitário da Região da Campanha-URCAMP

184

O papel do estresse oxidativo no início e progressão de doenças crônicas tem sido amplamente descrito. Sabe-se que o estilo de vida e o comportamento alimentar influenciam, positiva ou negativamente, a modulação de respostas metabólicas e propagam a produção de radicais livres. No entanto, a dinâmica de complexos mecanismos no desencadeamento de doenças crônicas ainda é bastante discutida. Neste contexto, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão integrativa sobre como estresse oxidativo promove alterações no equilíbrio energético e como as condições ambientais se relacionam com as metabólicas perpetuando eventos que levam a doenças. Foram avaliados artigos publicados entre 2015-2021, utilizando-se a palavra-chave “oxidative stress” (estresse oxidativo), combinada com “diet” (dieta), “biological paradigm” (paradigma biológico) e “chronic diseases” (doenças crônicas) ou todas juntas. Após aplicação dos critérios de seleção foram analisados e discutidos 11 artigos que ressaltam a relação entre consumo de alimentos ultraprocessados, especialmente ricos em frutose, com a instalação e propagação de desarranjos na produção de radicais livres e, assim, instalação de danos oxidativos. Entre as principais respostas celulares estão o aumento produção dos fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a senescência celular, o recrutamento de macrófagos, o aumento do fluxo de elétrons na fosforilação oxidativa e a transcrição regulada para baixo da expressão do receptor de insulina no músculos esquelético. Tomados em conjunto esses dados revelam que a gênese de doenças crônicas não se limita a um processo metabólico, havendo necessidade de se enfatizar os hábitos de vida como centrais nos processos.

Palavras-chave: Radicais livres; alimentos ultraprocessados; cultura; hábitos de vida.

INTRODUÇÃO

Estresse oxidativo compreende um conjunto de condições que levam a excessiva formação de radicais livres, as quais poderão promover danos em proteínas, membranas e DNA. A perpetuação de condições que induzem a danos oxidativos configuram-se com fator etiológico de uma série de doenças crônicas, entre elas, as cardiovasculares, as neurodegenerativas e o câncer (LEE, SONG e YEUM, 2015).

Estilo de vida tem sido propagado como um dos condicionantes para ocorrência dessas doenças, sendo crescentes as evidências de que uma dieta rica em alimentos ultraprocessados está positivamente associada a um risco aumentado para doenças metabólicas crônicas (ASKARI et al., 2020).

No final da década de 70, Harman (1978) já discutia essas associações observando que reações aleatórias de radicais livres (RL) são um fator importante no envelhecimento dos sistemas e, conseqüentemente na gênese de doenças. A teoria pioneira deste autor observa que a capacidade de um organismo lidar com as reações deletérias dos RL, impacta diretamente na sua longevidade. Amparado nos dados disponíveis, neste recorte temporal, o mesmo aponta para possibilidade de que mudanças na dieta, com aumento de consumo de alimentos minimamente processados e ricos em compostos antioxidantes, têm efeito benéfico nos sistemas nervoso central e cardiovascular, aumentando a expectativa de vida.

Pesquisas recentes tem apoiado a teoria de Harman (1978) e embora os mecanismos envolvidos na ocorrência de doenças crônicas ainda não sejam completamente conhecidos, sabe-se que diferenças na expectativa de vida saudável, em humanos, não estão apenas ligadas a genes, mas também a condições ambientais e hábitos alimentares (LÉON-GONZÁLES et al., 2015).

Considerando a complexidade das relações entre estilo de vida, interações biológicas e gênese de condições patológicas, o objetivo desse estudo é fazer uma revisão integrativa para descrever, de forma sucinta, como estresse oxidativo promove alterações no equilíbrio energético e como as condições ambientais se relacionam com as metabólicas perpetuando eventos que levam a doenças.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, sendo adotadas as seguintes etapas: pesquisa sistemática com aplicação de critérios de inclusão/exclusão; extração de dados com síntese de resultados e análise das principais descobertas/ evidências. O levantamento de dados ocorreu no período de julho 2019 a maio 2021 usando a plataforma ScienceDirect.

Para inclusão levou-se em conta artigos disponíveis na íntegra, publicados no período de 2015 a 2021, nos idiomas inglês e português. As

palavras chaves utilizadas para busca foram: “oxidative stress” (estresse oxidativo), “diet” (dieta), “biological paradigm” (paradigma biológico), “chronic diseases” (doenças crônicas), concatenados com o operador Booleano AND, os termos com mais de uma palavra foram inseridos entre aspas para melhor aspecto de busca.

O descritor “oxidative stress” foi associado a cada uma das outras palavras para revisar as publicações que descreviam relações entre eles. Pesquisas manuais de listas de referência e buscas dos termos isolados também foram realizadas para identificar conceitos importantes e estudos relevantes (revisões foram englobadas). Os artigos foram primeiro selecionados por título e resumo, em seguida, por texto completo em relação aos critérios de inclusão e exclusão (**Tabela 1**).

Tabela 1- Critérios de inclusão e exclusão usados para seleção dos artigos

Critério	Descrição
Inclusão	<p>O objetivo declarado foi avaliar a relação entre estresse oxidativo e outra variável de interesse (dieta, paradigma biológico, doença crônica)</p> <p>-Estudos utilizando modelos experimentais (<i>in vivo</i>) ou modelos matemáticos que extrapolam relações</p> <p>-Artigos originais de pesquisa empírica ou revisões de literatura publicados em periódico revisado por pares, com texto completo disponível</p> <p>-Resultados claros e conclusões consistentes com os achados do estudo</p> <p>-Disponível para busca no período de julho de 2019 e maio de 2021</p> <p>-Disponível nos idiomas inglês e português</p>
Exclusão	<p>- Anais de conferências, estudos de modelagem, editoriais, comentários, opiniões, protocolos de estudo, teses, artigos em que o texto completo não estava disponível</p> <p>-Publicado antes de 2015</p>

Fonte: o autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A associação de duas ou mais palavras-chave originou um total de 47 artigos, conforme **Tabela 2**. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que

alguns deles se repetiram e outros não preenchiam os critérios deste estudo, assim foram selecionados 11 artigos para a leitura e discussão.

Tabela 2- Artigos selecionados.

Palavras-Chave	Número de artigos
“oxidative stress” AND diet AND “biological paradigm” AND “chronic diseases”	14
“oxidative stress” AND diet	18
“oxidative stress” AND “biological paradigm”	5
“oxidative stress” AND “chronic diseases”	10

*Artigos obtidos a partir do lançamento das palavras-chaves combinadas na plataforma ScienceDirect.

Fonte: o autor.

Hábitos alimentares e o que é consumido como “alimento” influencia o desenvolvimento de doenças relacionadas à produção excessiva de RL, promovendo alterações na estrutura funcional da mitocôndria, bem na sua susceptibilidade a estresse oxidativo (LÉON-GONZÁLES et al., 2015; LEO et al., 2021).

Evidências demonstraram que o consumo de alimentos com alta carga glicêmica, entre eles os ultraprocessados, ricos em carboidratos refinados e frutose tem papel importante na fisiopatologia de doenças crônicas, que tem como ponto chave o metabolismo energético. Alterações metabólicas induzidas pela frutose são seguidas por mudanças no fluxo do substrato a nível mitocondrial levando a respostas adaptativas e ao aumento do armazenamento de energia (KARDINAAL et al., 2015; CASTRO et al., 2015; OISHI e MANABE, 2016; TAN, NORHAIZAN e LIEW, 2018).

De forma geral os mecanismos bioquímicos celulares envolvidos incluem o estímulo de vias de transdução de sinal que ativam a produção dos fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e IL-6 (BIOBAKU et al., 2019). A senescência celular, particularmente dos adipócitos, cuja disfunção eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta o recrutamento de macrófagos (THOMAS e APOVIAN, 2017). Além disso, ocorre aumento dos substratos na respiração mitocondrial, com aumento do número de elétrons doados para a cadeia de transporte de

elétrons, produzindo altos níveis de superóxido, por retorno de alguns para o complexo III (GREGGIO et al., 2017).

Há ainda, redução da ligação de insulina no músculo esquelético por transcrição regulada para baixo da expressão do receptor de insulina e modulação, induzida pela frutose, da atividade da glicoquinase hepática por meio da produção de RL (HERB et al., 2021). Esse conjunto de alterações somados a mecanismos subjacentes complexos faz com que a gênese das doenças crônicas tenha relação direta com o metabolismo energético.

As complexas interações entre cultura, indústria e o modelo contemporâneo de alimentação se sobrepõem e podem explicar o declínio da nutrição humana e a epidemia de doenças crônicas, que se observa em todo o mundo. Tomados em conjunto estas informações remetem a necessidade da recuperação da integração dos conhecimentos das ciências humanas e biológicas, para fortalecimento de modelos que expliquem o processo saúde-doença como sendo uma interação dinâmica de diferentes elementos, dentre eles fatores ambientais, sociais, psicológicos e biológicos.

CONCLUSÃO

De forma geral os estudos discutidos, a partir deste revisão, mostram que o estresse oxidativo, mediado por alterações na utilização e armazenamento de energia, tem papel central na gênese de doenças crônicas. O impacto delas a nível mundial está relacionado a um número de mortes crescente e alarmante. No entanto, a indústria de produtos alimentares e farmacológicos propaga a produção de ultraprocessados, sendo, seu consumo, culturalmente aceito na sociedade moderna. Neste contexto, é abstraído o fato de que fisiologicamente o homem moderno mantém as características e rotas metabólicas do seus antepassados, que eram caçadores e coletores, e o processo saúde-doença não é avaliado como a interação dinâmica de complexos mecanismos.

AGRADECIMENTOS

À FAPERGS e à URCAMP pelo financiamento e bolsas de iniciação científica.

REFERÊNCIAS

ASKARI, M., HESHMATI J., SHAHINFAR H., et.al. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Int J Obes (Lond)*. v:44, p. 2080–2091, 2020. DOI: 10.1038/s41366-020-00650-z.

BIOBAKU, F., GHANIM, H., BATRA, M. et al. Macronutrient-Mediated Inflammation and Oxidative Stress: Relevance to Insulin Resistance, Obesity, and Atherogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. vol. 104, n.12, p. 6118–6128, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01833>.

CASTRO, M. L. MASSA, L. G. ARBELÁEZ, et al. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: a liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life Sciences*, vol. 137, p. 1–6, 2015. DOI:10.1016/j.lfs.2015.07.010.

GREGGIO, C., JHA, P, KULKARNI, S.S. et al. Enhanced Respiratory Chain Supercomplex Formation in Response to Exercise in Human Skeletal Muscle. *Cell Metab*. vol. 7, n.25(2), p. 301-311, 2017. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.11.004.
HARMAN, D. Free radical theory of aging: Nutritional implications.. *AGE*. Vol. 1, p. 145–152, 1978. DOI: 10.1007/BF02432188.

HERB, M., GLUSCHKO, A., SCHRAMM, M. Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations. *Front. Cell Dev. Biol*. vol.9, p.1-12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.716406>

KARDINAAL, A. F.; VAN ERK, M. J.; DUTMAN, A. E. et al. Quantifying phenotypic flexibility as the response to a high-fat challenge test in different states of metabolic health. *The FASEB Journal*. vol. 29, n. 11, p. 4600-13, 2015. DOI: 10.1096/fj.14-269852.

LEO, M., EDWIN, E., MEZA, A. et al. Ultra-processed diet, systemic oxidative stress, and breach of immunologic tolerance. *Nutrition*.vol.91-92, n.11, p.111419-111419, 2021. DOI: doi: 10.1016/j.nut.2021.111419.

LEÓN-GONZÁLEZ, A. J.; AUGER, C.; SCHINI-KERTH, V. B. Pro-oxidant activity of polyphenols and its implication on cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*. vol. 98, n. 3, p. 371-380, 2015. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.07.017

OISHI, Y.; MANABE, I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. vol. 43, n. 3, p. 294–303. 2016. DOI: 10.1111/1440-1681.12539.

TAN, B.L., NORHAIZAN M.E. e LIEW, W.P.P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. vol.2018, p. 1-34.2018. DOI: 10.1155/2018/9719584.

THOMAS, D. e APOVIAN, C.M. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. vol. 72, p. 1202-143, 2017. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.005.