



Impacto do Estresse Oxidativo na Saúde Cardiovascular

Marcos Fernandes da Silva¹; Aline Gomes Heringer²; Beatriz Cavalcanti Trindade Marins³; Elaine de Castro Linhares Lima⁴; Isabela Bezz dos Santos Gentil⁵; João Victor Dias Branco de Souza⁶; Josana de Souza Machado⁷; Juliana da Cruz Brum Melo⁸; Lilian Almerinda Moraes Brandão⁹; Lucas Lysandro Gomes Bainha¹⁰; Mayckow Carvalho da Silva Oliveira¹¹; Raoni Spalla Braga da Silva¹²; Renata Rayana da Silva Oliveira¹³; Rodrigo de Sousa Luiz¹⁴; Rodrigo Pereira da Silva¹⁵

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

As doenças cardiovasculares são um desafio global, representando uma significativa carga de morbidade e mortalidade. O estresse oxidativo, um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos antioxidantes do corpo, tem sido reconhecido como um fator central nas doenças cardiovasculares. Este fenômeno desencadeia uma cascata de eventos moleculares que podem levar à disfunção das células cardíacas e dos vasos sanguíneos, contribuindo para o desenvolvimento de condições como aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca. Este artigo tem como objetivo examinar o impacto do estresse oxidativo na saúde cardiovascular, explorando seus mecanismos fundamentais, suas implicações clínicas e as estratégias terapêuticas emergentes. Compreender o papel do estresse oxidativo nas doenças cardiovasculares é crucial, não apenas para identificar novos alvos terapêuticos, mas também para desenvolver estratégias preventivas inovadoras. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, revisando criticamente estudos relevantes. Utilizamos plataformas acadêmicas e científicas para selecionar artigos, empregando termos específicos relacionados ao tema. Evidencia-se com a pesquisa que entender o papel do estresse oxidativo na saúde cardiovascular é importante para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento eficazes. Isso inclui a promoção de um estilo de vida saudável, rico em antioxidantes, e o desenvolvimento de terapias farmacológicas direcionadas para modular o estresse oxidativo.

Palavras-chave: Estresse oxidativo. Saúde cardiovascular. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Terapia antioxidante.

Impact of Oxidative Stress on Cardiovascular Health

ABSTRACT

Cardiovascular diseases pose a global challenge, representing a significant burden of morbidity and mortality. Oxidative stress, an imbalance between the production of reactive oxygen species and the body's antioxidant mechanisms, has been recognized as a central factor in cardiovascular diseases. This phenomenon triggers a cascade of molecular events that can lead to dysfunction of cardiac cells and blood vessels, contributing to the development of conditions such as atherosclerosis, hypertension, and heart failure. This article aims to examine the impact of oxidative stress on cardiovascular health, exploring its fundamental mechanisms, clinical implications, and emerging therapeutic strategies. Understanding the role of oxidative stress in cardiovascular diseases is crucial, not only for identifying new therapeutic targets but also for developing innovative preventive strategies. This is a qualitative research, critically reviewing relevant studies. We used academic and scientific platforms to select articles, employing specific terms related to the topic. The research highlights that understanding the role of oxidative stress in cardiovascular health is important for developing effective prevention and treatment strategies. This includes promoting a healthy lifestyle rich in antioxidants and developing pharmacological therapies aimed at modulating oxidative stress.

Keywords: Oxidative stress. Cardiovascular health. Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. Antioxidant therapy.

Instituição afiliada – ¹Enfermeiro, Graduando em Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), marco_s_silva@hotmail.com; ²Enfermeira, Graduanda de Medicina pela Faculdade União Araruama de Ensino (FAC-UNILAGOS), dra.alineheringer@gmail.com; ³Enfermeira, trindadebia1023@gmail.com; ⁴Graduanda em Medicina pela Faculdade Afya Ciências Médicas, elaineclima1234@gmail.com; ⁵Graduanda em Medicina pela Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy, isabelab.gentil@gmail.com; ⁶Graduando em Medicina pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Jdiasbranco@gmail.com; ⁷Graduanda em Medicina pela Faculdade União Araruama de Ensino, medjosanamachado@gmail.com; ⁸Enfermeira, Graduanda em Medicina pela Faculdade União Araruama de Ensino (FAC-UNILAGOS), brum_carioca@hotmail.com; ⁹Enfermeira, Graduanda em biomedicina, MBA em Gestão Hospitalar e especialista em centro cirúrgico, drlilianesteta@gmail.com; ¹⁰Graduando em Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos (Famesc), llysandro@hotmail.com; ¹¹Enfermeiro, Graduando em Medicina pela Unigranrio, enfermeiromayckow@hotmail.com; ¹²Gastrônomo, Bacharel em direito, Graduando em Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), raonispalla941@gmail.com; ¹³Graduanda em Medicina pela Faculdade Afya Ciências Médicas, marayah2010@hotmail.com; ¹⁴Farmacêutico, Cirurgião-dentista, Graduando em Medicina pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), rodrigodesousaluiz@gmail.com; ¹⁵Enfermeiro - Graduado - Fundação São José – UNIFSJ, pereira-rodriigo@outlook.com.br

Dados da publicação: Artigo recebido em 06 de Fevereiro e publicado em 26 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p2443-2461>

Autor correspondente: Marcos Fernandes da Silva, marco_s_silva@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares continuam a representar um desafio para a saúde global, contribuindo de maneira expressiva para a morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Em 2023, a Sociedade Brasileira de Cardiologia revelou por meio de seu "Cardiômetro" uma estimativa alarmante: mais de 264 mil óbitos relacionados a doenças cardiovasculares foram registrados (Peixoto, 2023). O Cardiômetro é uma tecnologia construída para gerar informações diretas, claras, acessíveis, validadas e de fontes seguras para a conscientização sobre o impacto social das doenças cardiovasculares (DCV), bem como as estratégias de prevenção e tratamento dessas enfermidades (Cardiômetro, 2020). Ou seja, este indicador, alimentado por dados estatísticos e oficiais, lança luz sobre uma realidade preocupante. Assim, sabemos que aproximadamente 14 milhões de brasileiros enfrentam algum tipo de enfermidade cardiovascular anualmente. Surpreendentemente, apesar da urgência da prevenção, constata-se que 23% da população nunca procurou a avaliação de um cardiologista. Esses números ressaltam a necessidade premente de ações voltadas para a conscientização e o cuidado preventivo em relação às doenças cardíacas no Brasil (Peixoto, 2023; SBC, 2023).

Nesse contexto, o estresse oxidativo emergiu como um dos fatores na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, desencadeando uma série de eventos moleculares e celulares que impactam diretamente a saúde cardiovascular. O termo "estresse oxidativo" refere-se a um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade do organismo de neutralizá-las, levando a danos em biomoléculas essenciais (Barbosa et al., 2010).

Ao longo das últimas décadas, a compreensão do papel do estresse oxidativo na saúde cardiovascular evoluiu substancialmente, revelando conexões intrincadas entre esse fenômeno e o desenvolvimento de condições cardíacas crônicas, como aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca (Silva et al, 2011). Este artigo visa explorar de maneira abrangente o impacto do estresse oxidativo na saúde cardiovascular, abordando seus mecanismos fundamentais, suas implicações clínicas e as estratégias terapêuticas inovadoras que estão sendo desenvolvidas para mitigar seus

efeitos prejudiciais.

Ao examinarmos a relação entre estresse oxidativo e aterosclerose, investigaremos como esse desequilíbrio redox contribui para o acúmulo de placas ateroscleróticas, um evento chave nas doenças coronarianas. Além disso, exploraremos as manifestações clínicas do estresse oxidativo, destacando sua associação com condições cardiovasculares específicas e seus impactos prognósticos. No cenário terapêutico, abordaremos as estratégias atuais e emergentes destinadas a modular o estresse oxidativo, incluindo antioxidantes, agentes farmacológicos e intervenções no estilo de vida.

Consequentemente, compreender o estresse oxidativo na saúde cardiovascular não apenas oferece insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes das doenças cardíacas, mas também aponta para possíveis alvos terapêuticos e estratégias preventivas inovadoras. Esta revisão pretende contribuir para a expansão do conhecimento nessa área dinâmica, promovendo avanços significativos na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.

METODOLOGIA

Considerando as orientações de Paiva (2019), o presente estudo pode ser categorizado como uma pesquisa básica e teórica, que busca ampliar o conhecimento científico sobre o impacto do estresse oxidativo na saúde cardiovascular. Trata-se de uma pesquisa exploratória de natureza qualitativa, que se fundamenta em conceitos e informações extraídas da literatura científica.

Este trabalho envolve uma revisão crítica e sintética das informações provenientes de estudos relevantes publicados sobre o tema em questão. A abordagem adotada tem como objetivo sintetizar o conhecimento existente e fornecer conclusões substanciais sobre o impacto do estresse oxidativo na saúde cardiovascular, conforme destacado por Mancini e Sampaio (2007).

Para realizar esta revisão bibliográfica, foram empregadas estratégias, utilizando plataformas eletrônicas acadêmicas e científicas. Foram utilizados termos específicos na busca, delimitando os parâmetros que orientaram a seleção criteriosa dos estudos e a compreensão abrangente do panorama existente sobre o tema. Assim, os motores de

busca Google Scholar, Scopus e Web of Science foram explorados para a seleção dos artigos, utilizando descritores pertinentes, tais como "Estresse Oxidativo", "Doenças Cardiovasculares", "Aterosclerose", "Manifestações clínicas cardiovasculares", "Prevenção cardiovascular" e "Tratamento antioxidante".

Para elucidar questões complexas presentes no texto, recorreremos a pesquisas específicas no motor de busca do Google. Este método proporcionou o acesso a novas fontes de conhecimento, seguindo uma abordagem fundamentada em princípios científicos e epistemológicos. Tal como enfatizado por Rozeira *et al.* (2023), essa metodologia desvenda a beleza da imprevisibilidade, a sagacidade da complexidade e a verdade na jornada da descoberta. Cada novo conceito desvelado representa uma peça singular na incessante busca pelo discernimento. Em síntese, a assimilação de novos conceitos mostrou-se crucial para fortalecer a estrutura deste estudo científico.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

O estresse oxidativo influencia o desenvolvimento e a progressão de uma série de doenças cardíacas. Uma das principais consequências do estresse oxidativo é a promoção da aterosclerose, um processo no qual o acúmulo de placas de gordura nas artérias pode levar a condições como doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. Além disso, o estresse oxidativo pode prejudicar a função normal das células endoteliais, levando à disfunção endotelial, que é um fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial. Durante eventos isquêmicos, como um ataque cardíaco, a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) durante a reperfusão pode causar danos adicionais ao tecido cardíaco, resultando em lesão de isquemia-reperfusão e infarto do miocárdio. Além disso, o estresse oxidativo contribui para a progressão da insuficiência cardíaca, causando danos às células cardíacas e resultando em disfunção cardíaca progressiva. Portanto, como veremos nas próximas sessões, entender os mecanismos pelos quais o estresse oxidativo afeta a saúde cardiovascular é importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes para doenças cardíacas.

Estresse Oxidativo: Fundamentos e Mecanismos

O estresse oxidativo é um processo natural que acontece dentro do nosso corpo. Quando comemos, respiramos ou até mesmo quando nossas células funcionam, elas produzem pequenas substâncias chamadas "espécies reativas de oxigênio" ou ERO. Essas ERO são como pequenos "pacotes" de oxigênio que podem ser muito reativos e podem causar danos às nossas células (Barbosa *et al.*, 2010).

Normalmente, nosso corpo tem mecanismos de defesa para lidar com essas ERO, mantendo tudo equilibrado. Mas às vezes, devido a fatores como uma dieta ruim, falta de exercício, poluição ou até mesmo estresse, a produção dessas ERO pode aumentar muito. Isso é o que chamamos de estresse oxidativo (Cruzat *et al.*, 2007).

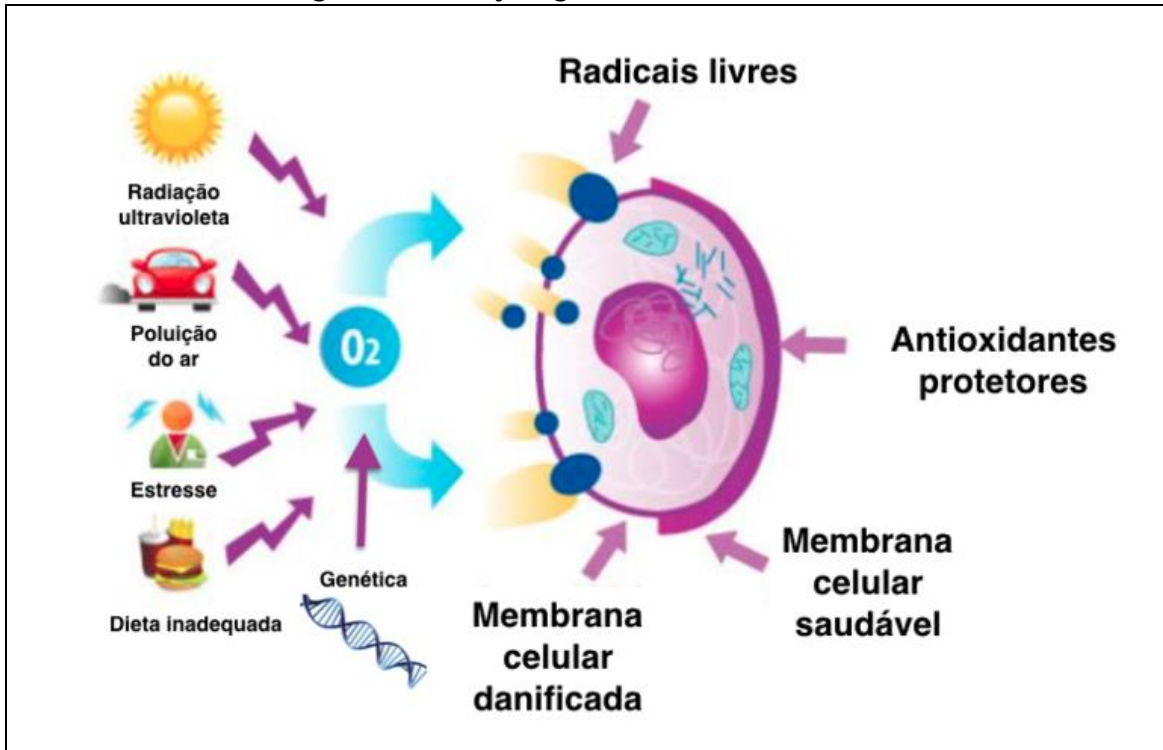
Quando há muito estresse oxidativo, essas ERO podem começar a danificar nossas células. Por exemplo, elas podem danificar as membranas que envolvem nossas células, ou podem danificar proteínas importantes dentro das células, ou até mesmo o DNA que contém nossos genes (Barbosa *et al.*, 2010).

No contexto das doenças cardíacas, o estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento de problemas como aterosclerose, que é o acúmulo de placas de gordura nas artérias. Isso pode levar a problemas graves, como ataques cardíacos ou derrames.

Entender o estresse oxidativo é importante porque pode nos ajudar a descobrir maneiras de proteger nosso coração e nossa saúde em geral. Por exemplo, uma alimentação saudável, fazer exercícios regularmente e evitar fumar podem ajudar a reduzir o estresse oxidativo e proteger nosso coração (Cruzat *et al.*, 2007; Loscalzo, 2000; Witztum, J. L., *et al.*, 2000).

A vida contemporânea promove o aumento da geração de radicais livres. Alguns elementos que desencadeiam o estresse oxidativo incluem exposição à radiação ultravioleta, poluição do ambiente, estresse físico ou mental, tabagismo e uma dieta inadequada.

Figura 01 – Situações geradoras de radicais livres



Fonte: Antioxidantesorto (2011)

Após entender conceitos e o processo do estresse oxidativo de forma pedagógica, podemos aprofundar mais em termos científicos.

O estresse oxidativo é um fenômeno bioquímico intrínseco ao metabolismo celular, resultante de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade antioxidante do organismo. As ERO incluem radicais livres, como o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), peróxidos (H_2O_2) e espécies reativas de nitrogênio, como o peroxinitrito (ONOO^-), que são produzidos principalmente durante processos metabólicos normais, incluindo a respiração celular e o metabolismo de lipídios (Barbosa et al., 2010).

Conforme descrito por Barreiros et al. (2006), o corpo humano está constantemente sujeito à ação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERN), que são geradas durante processos inflamatórios, disfunções biológicas ou provenientes da dieta. As principais ERO podem ser categorizadas em dois grupos distintos: as radicalares, como hidroxila ($\text{HO}\bullet$), superóxido ($\text{O}_2\bullet^-$), peroxila ($\text{ROO}\bullet$) e alcoxila ($\text{RO}\bullet$); e as não-radicalares, como oxigênio, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso. Por sua vez, as ERN incluem substâncias como óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$), óxido nitroso (N_2O_3), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO_2^-), nitratos

(NO₃⁻) e peroxinitritos (ONOO⁻). Enquanto algumas dessas espécies podem ser altamente reativas no organismo, atacando lipídios, proteínas e DNA, outras têm maior especificidade, reagindo principalmente com lipídios. Existem também algumas espécies menos reativas que, apesar disso, têm potencial para gerar danos celulares Loscalzo (2000) e Witztum, J. L., et al. (2000).

O radical hidroxila (HO•) é considerado altamente prejudicial ao organismo devido à sua meia-vida extremamente curta, o que dificulta sua neutralização *in vivo*. Esses radicais têm uma tendência a atacar moléculas através da remoção de átomos de hidrogênio ou pela adição a ligações insaturadas. Em ambientes de laboratório, o radical HO• pode ser facilmente neutralizado *in vitro* por diversas moléculas devido à sua alta reatividade. No entanto, reproduzir esses resultados *in vitro* no ambiente *in vivo* requer a administração de altas concentrações de antioxidantes para que eles alcancem o local onde o radical HO• está presente em concentração suficiente para neutralizá-lo. Existem duas abordagens principais para controlar a presença do radical HO•: reparar os danos causados por ele ou inibir sua formação (Barreiros et al., 2006; Loscalzo, 2000; Witztum, J. L., et al, 2000).

O radical HO• é gerado no organismo principalmente por dois mecanismos: a reação do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) com metais de transição e a homólise da água por exposição à radiação ionizante (Equação 1). A exposição à radiação ultravioleta, radiação gama e raios X pode resultar na formação do radical HO• nas células da pele. O ataque repetido e intenso desse radical pode levar à ocorrência de mutações no DNA e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de câncer em seres humanos em um período de 15 a 20 anos (Barreiros et al., 2006; Loscalzo, 2000; Witztum, J. L., et al, 2000).

Ressalta-se que o radical hidroxila é uma substância muito reativa que pode causar danos nas células do nosso corpo, afetando diferentes partes, como o DNA, RNA, proteínas, lipídios e membranas celulares. Quando o radical hidroxila atinge o DNA, ele pode danificar tanto as bases nitrogenadas quanto a desoxirribose, que é a parte do DNA que forma sua estrutura. Esse dano pode ocorrer quando o radical hidroxila retira um átomo de hidrogênio de uma das moléculas, levando à quebra da cadeia do DNA. Isso resulta na formação de produtos chamados 5'-8-ciclo-2'-desoxiadenosina 8OHdA e



5'-8-ciclo-2'-desoxiguanosina 8OHdG (Barreiros *et al.*, 2006).

Além disso, o radical hidroxila pode se ligar às bases nitrogenadas do DNA por meio de adição às insaturações em locais onde há muitos elétrons. Isso pode resultar na formação de diferentes produtos, como 2,6-diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina (FapyG) e 8-oxo-7,8-diidro-2'-desoxiguanosídeo (8-oxoG) (Barreiros *et al.*, 2006; Loscalzo, 2000; Witztum, J. L., *et al.*, 2000).

O ataque do radical hidroxila às bases pirimidínicas do DNA também pode ocorrer, resultando em radicais livres que afetam diferentes partes dessas bases, levando à formação de produtos como 5-hidroxi-6-hidrocitosina, 6-hidroxi-5-hidrocitosina, entre outros (Barreiros *et al.*, 2006).

A produção de ERO é uma consequência inevitável do uso de oxigênio molecular (O₂) no metabolismo celular, uma vez que uma pequena fração desse oxigênio é convertida em formas altamente reativas. Porém, sob condições fisiológicas normais, as células mantêm um delicado equilíbrio entre a produção de ERO e suas defesas antioxidantes endógenas, que incluem enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase e glutatona peroxidase, bem como antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina C, vitamina E e glutatona (Santos, 2019).

No entanto, esse equilíbrio pode ser perturbado por uma variedade de fatores, incluindo estresse ambiental, dieta inadequada, estilo de vida sedentário, tabagismo e exposição a toxinas. Em condições de estresse oxidativo, a produção de ERO excede a capacidade antioxidante celular, levando à acumulação de espécies reativas e à consequente oxidação de biomoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (Barbosa *et al.*, 2010).

Os efeitos danosos do estresse oxidativo são amplamente atribuídos à capacidade dessas espécies reativas de oxidar e danificar componentes celulares essenciais. Por exemplo, a oxidação de lipídios nas membranas celulares pode comprometer sua integridade estrutural e funcional, resultando em disfunção celular e morte. Além disso, a oxidação de proteínas pode interferir em sua estrutura tridimensional e atividade biológica, enquanto a oxidação de ácidos nucleicos pode causar mutações genéticas e instabilidade genômica (Barbosa *et al.*, 2010).

Portanto, o estresse oxidativo não apenas desempenha um papel fundamental

na fisiopatologia de uma variedade de doenças, incluindo câncer, doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares, mas também é reconhecido como um importante mecanismo de envelhecimento celular. Em particular, no contexto das doenças cardiovasculares, o estresse oxidativo desempenha um papel central na patogênese da aterosclerose, disfunção endotelial, remodelação ventricular e lesão de isquemia-reperfusão, influenciando diretamente a progressão e a gravidade dessas condições.

Relação entre Estresse Oxidativo e Aterosclerose

Para entender como o estresse oxidativo está relacionado à aterosclerose, primeiro precisamos entender o que é a aterosclerose. A aterosclerose é uma condição na qual placas de gordura, colesterol e outras substâncias se acumulam nas paredes das artérias, estreitando-as e dificultando o fluxo sanguíneo. Com o tempo, essas placas podem endurecer e até mesmo se romper, levando a complicações graves, como ataques cardíacos e derrames (Xavier, 2013).

Conforme Silva *et al.* (2011), a arteriosclerose é uma condição marcada pela inflamação crônica na parede das artérias ao longo do tempo. Sua natureza progressiva pode ser desencadeada por uma variedade de fatores e, surpreendentemente, pode ter início desde a infância até a adolescência. Esta afecção emerge como o resultado de uma complexa série de reações celulares altamente específicas. A acumulação de células inflamatórias, lipídios e elementos fibrosos nas artérias desencadeia a formação de placas ou estrias gordurosas, comumente conhecidas como ateromas, que tendem a obstruir o fluxo sanguíneo. O rompimento dessas placas frequentemente desencadeia a formação de coágulos sanguíneos. As lipoproteínas, particularmente as de baixa densidade (LDL), emergem como protagonistas cruciais na patogênese da arteriosclerose. Essa complexa interação pode ser resultado de diversas forças, incluindo desequilíbrios nutricionais e metabólicos, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus.

O estresse oxidativo desempenha um papel relevante em várias etapas do desenvolvimento da aterosclerose, conforme observado no Quadro 01.

Quadro 01 - Relação entre Estresse Oxidativo e Aterosclerose

1. Lesão Endotelial: O endotélio é uma camada fina de células que reveste o interior das artérias, funcionando como uma barreira protetora entre o sangue e as paredes arteriais. Quando as ERO estão presentes em níveis elevados devido ao estresse oxidativo, elas podem danificar o endotélio. Esses danos tornam o endotélio mais permeável e propenso a acumular lipídios (gorduras), células inflamatórias e outras substâncias que iniciam o processo de formação de placas ateroscleróticas.

2. Oxidação do LDL: O LDL (lipoproteína de baixa densidade), frequentemente chamado de "colesterol ruim", é uma molécula que transporta o colesterol pelo corpo. Quando o LDL se acumula nas paredes arteriais, pode ser oxidado pelas ERO. O LDL oxidado é altamente inflamatório e atrai células inflamatórias, como os macrófagos, para o local da lesão. Esse processo desencadeia uma resposta inflamatória que contribui para o desenvolvimento das placas ateroscleróticas.

3. Formação de Placas: Os macrófagos são células do sistema imunológico que engolem e removem substâncias estranhas, incluindo o LDL oxidado, das paredes arteriais. No entanto, quando os macrófagos absorvem grandes quantidades de LDL oxidado, eles se transformam em células de espuma, que são células cheias de gordura. Essas células de espuma se acumulam nas paredes arteriais, juntamente com outras células inflamatórias, lipídios e resíduos celulares, formando as placas ateroscleróticas.

4. Instabilidade Plaquetária: Além de promover a formação de placas ateroscleróticas, o estresse oxidativo pode levar à ativação das plaquetas sanguíneas. As plaquetas ativadas têm maior probabilidade de aderir umas às outras e formar coágulos sanguíneos, o que aumenta o risco de obstrução das artérias. Isso pode resultar em eventos cardiovasculares graves, como ataques cardíacos e derrames.

Fonte: Adaptado de Loscalzo (2000) e Witztum, J. L., et al. (2000).

Manifestações Clínicas e Impacto do Estresse Oxidativo

As manifestações clínicas do estresse oxidativo estão intimamente ligadas às doenças cardiovasculares e podem desempenhar um papel significativo em sua progressão e gravidade. No Quadro 02 veremos algumas das principais condições cardiovasculares em que o estresse oxidativo tem um impacto clinicamente relevante:

Quadro 02 – Impactos devido ao Estresse Oxidativo e Aterosclerose

1. Aterosclerose e Doença Arterial Coronariana (DAC): O estresse oxidativo desempenha um papel crucial na formação e progressão das placas ateroscleróticas nas artérias coronárias. Esse processo pode levar à obstrução do fluxo sanguíneo para o coração, resultando em angina (dor no peito) ou até mesmo em ataques cardíacos.

2. Hipertensão Arterial: O estresse oxidativo está implicado na disfunção endotelial e na rigidez das artérias, ambos os quais contribuem para o aumento da pressão arterial. A hipertensão arterial crônica pode levar a complicações graves, como doença cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência renal.

3. Insuficiência Cardíaca: O estresse oxidativo está associado à disfunção mitocondrial, apoptose (morte celular programada) e remodelação do miocárdio, contribuindo para a progressão da insuficiência cardíaca. A produção excessiva de ERO pode levar à lesão celular e comprometer ainda mais a função cardíaca.

4. Isquemia e Reperfusão: Durante um evento de obstrução arterial, como um ataque cardíaco, o tecido cardíaco sofre com a falta de oxigênio (isquemia). Quando o fluxo sanguíneo é restaurado (reperfusão), ocorre um aumento na produção de ERO, resultando em danos adicionais ao tecido cardíaco, conhecido como lesão por isquemia-reperfusão.

Fonte: Adaptado de Loscalzo (2000) e Witztum, J. L., et al. (2000).

Além disso, o estresse oxidativo pode desempenhar um papel em complicações como a fibrilação atrial (ritmo cardíaco irregular), doença cardíaca diabética e disfunção vascular periférica.

Do ponto de vista prognóstico, marcadores de estresse oxidativo têm sido associados a piores desfechos cardiovasculares, incluindo maior risco de eventos cardiovasculares adversos, progressão da doença e mortalidade.

Estratégias de Prevenção e Tratamento

Ao entender o papel do estresse oxidativo nas manifestações clínicas das doenças cardiovasculares, os médicos podem ser capazes de identificar novas estratégias de tratamento e prevenção direcionadas para mitigar os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo e melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Diante da compreensão dos mecanismos pelo qual o estresse oxidativo contribui para as doenças cardiovasculares, surgiram várias estratégias terapêuticas para mitigar seus efeitos prejudiciais. Estas estratégias incluem intervenções farmacológicas e não farmacológicas destinadas a reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), reforçar as defesas antioxidantes do organismo e atenuar os danos oxidativos nas células (Xavier, 2013).

A prevenção da aterosclerose e das complicações associadas às dislipidemias envolve uma abordagem multifacetada que inclui tanto medidas não farmacológicas quanto farmacológicas. No âmbito das terapias não medicamentosas, a terapia nutricional desempenha um papel fundamental, sendo essencial adotar uma dieta balanceada, com restrição de gorduras saturadas, colesterol e ácidos graxos trans, e aumento do consumo de fibras, frutas, vegetais e ácidos graxos ômega-3. Além disso, a promoção de mudanças no estilo de vida, como a prática regular de atividade física, a manutenção de um peso saudável e a cessação do tabagismo, são medidas cruciais na prevenção e no controle das dislipidemias e da aterosclerose (Xavier, 2013).

Por outro lado, no âmbito farmacológico, o tratamento com medicamentos como estatinas, resinas, ezetimiba, niacina, fibratos e novos fármacos, como os inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) e inibidores do

Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9), desempenha um papel importante na redução dos níveis lipídicos e na prevenção de eventos cardiovasculares. A combinação de abordagens não farmacológicas e farmacológicas, adaptadas às necessidades individuais de cada paciente, é fundamental para a prevenção eficaz da aterosclerose e suas complicações cardiovasculares (Xavier, 2013).

Algumas das abordagens terapêuticas mais promissoras incluem antioxidantes, como vitaminas C e E, beta-caroteno, selênio e coenzima Q10, que têm sido investigados por sua capacidade de neutralizar ERO e reduzir o estresse oxidativo. Estudos clínicos avaliando suplementos antioxidantes têm demonstrado resultados mistos, mas algumas evidências sugerem benefícios potenciais na prevenção de eventos cardiovasculares em certas populações (Santos, 2019).

A proteção do organismo contra o estresse oxidativo é uma defesa fundamental contra os danos causados por moléculas instáveis chamadas radicais livres. Esses radicais podem danificar moléculas importantes no corpo, como o DNA, proteínas e gorduras, e contribuir para o desenvolvimento de várias doenças, incluindo câncer e doenças cardíacas (Barreiros *et al.*, 2006).

A proteção do organismo contra o estresse oxidativo é fundamental para manter a saúde e prevenir o desenvolvimento de doenças. Ela envolve uma variedade de mecanismos, incluindo enzimas antioxidantes e substâncias antioxidantes de baixo peso molecular, que trabalham juntos para neutralizar os radicais livres e proteger as células contra danos oxidativos. Uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais e outros alimentos antioxidantes, pode ajudar a fortalecer essa defesa natural do organismo.

O organismo possui várias maneiras de se proteger contra esses radicais livres. Uma delas é por meio de enzimas antioxidantes, como a catalase e a glutathione peroxidase, que ajudam a converter os radicais livres em formas menos prejudiciais. Outra forma de proteção é através de substâncias de baixo peso molecular, como vitaminas C e E, que atuam como antioxidantes e ajudam a neutralizar os radicais livres (Bianchi, 1999; Barreiros *et al.*, 2006).

A vitamina C, por exemplo, é solúvel em água e está presente nos tecidos do corpo onde atua como um agente redutor, ajudando a neutralizar os radicais livres e proteger o organismo contra danos oxidativos. Ela também desempenha um papel na

regeneração de outros antioxidantes, como a vitamina E (Bianchi, 1999; Barreiros et al., 2006).

A vitamina E, por sua vez, é lipossolúvel e está presente nas membranas celulares, onde ajuda a proteger os ácidos graxos das membranas contra danos causados pelos radicais livres. Ela age doando elétrons para os radicais livres, interrompendo sua reação em cadeia e protegendo as células contra danos (Bianchi, 1999; Barreiros et al., 2006).

Além das vitaminas, outros compostos antioxidantes, como os carotenoides e o ácido úrico, também desempenham um papel importante na proteção contra o estresse oxidativo. Os carotenoides, encontrados em frutas e vegetais coloridos, ajudam a neutralizar os radicais livres e proteger o DNA e os lipídios contra danos. O ácido úrico, por sua vez, é um antioxidante presente no sangue que ajuda a proteger as células contra danos oxidativos (Bianchi, 1999; Barreiros et al., 2006).

Além disso, inibidores específicos da enzima NADPH oxidase, uma das principais fontes de ERO em células vasculares e cardíacas, têm sido desenvolvidos como potenciais terapias para reduzir a produção de ERO e proteger contra danos oxidativos. Ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança desses agentes em pacientes com doenças cardiovasculares (Santos, 2019).

Outras estratégias incluem terapias antioxidantes direcionadas, que visam neutralizar ERO em locais específicos, como mitocôndrias ou membranas celulares, onde a produção de ERO é mais prevalente em condições patológicas. Ademais, a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta rica em antioxidantes, exercícios regulares, controle do peso corporal, cessação do tabagismo e moderação no consumo de álcool, pode ajudar a reduzir o estresse oxidativo e melhorar a saúde cardiovascular de forma geral (Bianchi, 1999).

Alguns medicamentos utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares têm efeitos antioxidantes adicionais, além de suas propriedades terapêuticas primárias. Estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), por exemplo, foram associados a efeitos antioxidantes e benefícios cardiovasculares adicionais (Xavier, 2013).

Por fim, novas abordagens terapêuticas estão sendo investigadas em pesquisa

pré-clínica e clínica, incluindo terapias baseadas em células, terapia gênica, nanotecnologia e compostos bioativos derivados de plantas, entre outros. Apesar do progresso e das promessas dessas estratégias terapêuticas, sua eficácia clínica e segurança ainda precisam ser rigorosamente avaliadas em estudos clínicos randomizados e controlados. Além disso, abordagens terapêuticas personalizadas podem ser necessárias, levando em consideração a complexidade e a heterogeneidade das doenças cardiovasculares e dos mecanismos de estresse oxidativo subjacentes.

De acordo com Sellés *et al.* (2018) O debate em torno da terapia antioxidante é alvo de intensa controvérsia na comunidade científica e médica. Geralmente associado à administração de formulações contendo produtos antioxidantes, seja isoladamente ou em combinação, para o tratamento de condições específicas, esse conceito levanta questionamentos sobre a relação entre a progressão ou origem das doenças e a presença do estresse oxidativo em suas diversas manifestações. No entanto, muitos dos protocolos de ensaios clínicos enquadrados sob o termo "terapia antioxidante" negligenciam ou desconhecem as variações do estresse oxidativo entre os pacientes.

Apesar da vasta literatura científica que evidencia a associação entre estresse oxidativo e o avanço de doenças crônicas, a administração de antioxidantes aos pacientes muitas vezes é considerada suplementar ou de importância secundária nos tratamentos terapêuticos, influenciada, em parte, pelo atual ambiente regulatório que os classifica como suplementos nutricionais ou produtos naturais. A complexidade aumenta ao tentar desenvolver protocolos de ensaios clínicos sob esses regulamentos, uma vez que o diagnóstico do estresse oxidativo exige uma abordagem personalizada, levando em conta os mecanismos e as especificidades individuais. No campo cardiovascular, por exemplo, estudos observacionais sugerem que a administração de antioxidantes pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares, mas limitações metodológicas destacam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para validar tais observações (Sellés *et al.*, 2018).

Em outras áreas, como no Sistema Nervoso Central (SNC), a eficácia dos antioxidantes em prevenir ou tratar danos cerebrais ainda é incerta, com resultados contraditórios e recomendações baseadas na gravidade do estresse oxidativo. A controvérsia se estende ao tratamento do câncer, onde a suplementação antioxidante

pode interferir na eficácia da quimioterapia e radioterapia, apesar de alguns estudos sugerirem seu potencial em reduzir os efeitos colaterais e potencializar o tratamento antitumoral. No entanto, a necessidade de ensaios clínicos controlados e randomizados é ressaltada para determinar a dose e o tempo ideais de administração de antioxidantes durante esses tratamentos. Essas questões ilustram a complexidade e a importância de uma abordagem personalizada na terapia antioxidante, considerando a origem fisiológica do estresse oxidativo, os mecanismos antioxidantes endógenos e as especificidades individuais do paciente (Sellés *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas para reduzir o estresse oxidativo e melhorar a saúde cardiovascular, ainda existem desafios significativos a serem enfrentados. Um dos principais desafios é a complexidade das doenças cardiovasculares e dos mecanismos de estresse oxidativo subjacentes, que podem variar amplamente entre os pacientes. Isso ressalta a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas e direcionadas, adaptadas às características individuais de cada paciente.

Além disso, a identificação de biomarcadores precisos e confiáveis de estresse oxidativo é essencial para monitorar a eficácia das intervenções terapêuticas e prever o risco de eventos cardiovasculares adversos. Atualmente, há uma necessidade premente de biomarcadores mais sensíveis e específicos que possam ser facilmente medidos em amostras clínicas e incorporados à prática clínica rotineira.

Outro desafio é a tradução bem-sucedida de descobertas científicas em terapias clínicas eficazes. Embora muitas estratégias terapêuticas tenham mostrado promessas em estudos pré-clínicos, sua eficácia clínica e segurança precisam ser rigorosamente avaliadas em ensaios clínicos randomizados e controlados. Além disso, é crucial garantir a acessibilidade e a viabilidade econômica dessas terapias, especialmente em países com recursos limitados.

Perspectivas futuras na área do estresse oxidativo e saúde cardiovascular incluem a continuação da pesquisa básica e clínica para elucidar os mecanismos subjacentes, identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver intervenções



inovadoras. Avanços na tecnologia de diagnóstico e imagem também podem proporcionar novas oportunidades para a detecção precoce e o monitoramento do estresse oxidativo em pacientes com doenças cardiovasculares.

Além disso, estratégias de prevenção primária e secundária que visam reduzir os fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, podem desempenhar um papel fundamental na redução do estresse oxidativo e na promoção da saúde cardiovascular a longo prazo.

Em última análise, abordar o estresse oxidativo na saúde cardiovascular exige uma abordagem multidisciplinar e colaborativa, envolvendo pesquisadores, clínicos, profissionais de saúde pública e formuladores de políticas. Ao enfrentar esses desafios e explorar novas perspectivas, podemos avançar significativamente no desenvolvimento de terapias mais eficazes e na prevenção de doenças cardiovasculares em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

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

BIANCHI, M. DE L. P.; ANTUNES, L. M. G.. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, n. 2, p. 123–130, maio 1999.

CARDIÔMETRO. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016. Disponível em: <<http://cardiometro.org/>>.

CRUZAT, Vinicius Fernandes et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, p. 336-342, 2007.

LOSCALZO, J. Oxidative stress and atherosclerosis: mechanisms and vascular effects. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 6, p. 1667-1670, 2000.

MANCINI, MC; SAMPAIO, RF. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos , v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

O que é stress oxidativo? **Antioxidantesorto**, 2011. Disponível em: <https://antioxidantesorto.blogspot.com/2011/06/o-que-e-stress-oxidativo.html>

PAIVA, V. L. M. O. **Manual de Pesquisa em Estudos Linguísticos**. São Paulo: Parábola, 2019.

PEIXOTO, Roberto. **Doenças do coração matam quase um terço dos brasileiros**; estilo de vida é um dos fatores de risco. G1 Globo.com, 2023. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/08/28/doencas-do-coracao-matam-quase-um-terco-dos-brasileiros-estilo-de-vida-e-um-dos-fatores-de-risco.ghtml>>.



ROZEIRA, C. H. B.; ROZEIRA, C. F. B.; SILVA, M. F. da. **Trama Epistemológica: Entretecendo o Conhecimento Científico.** Portal Zenodo, 2023. Disponível em <https://doi.org/10.5281/zenodo.10002060>

SANTOS, Thaysa Walléria de Aragão. **Avaliação da expressão de genes envolvidos no estresse oxidativo em pacientes com cardiopatias congênitas.** 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SELLÉS, A. N. et al. O desafio da terapia antioxidante. Havana: **Technical Scientific Publishing House**, 2008. ISBN 978-959-05-0525-6.

SILVA, Danielle da Costa; CERCHIARO, Giselle; HONÓRIO, Káthia M. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Química nova**, v. 34, p. 300-305, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Em 30 anos, taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares cai no Brasil e no RS. **Portal Cardiol.br**, 2023. Disponível em: <<https://www.portal.cardiol.br/post/em-30-anos-taxa-de-mortalidade-por-doen%C3%A7as-cardiovasculares-cai-no-brasil-e-no-rs>>.

WITZTUM, J. L., et al. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 85, n. 5, p. 473-478, 2000.

XAVIER, Hermes T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013.