

IMPORTÂNCIA DO ESTRESSE OXIDATIVO NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

IMPORTANCE OF OXIDATIVE STRESS IN STROKE

LUANA APARECIDA COSENTINI¹, ANDRÉA NAME COLADO SIMÃO², ISAIAS DICHI^{3*}

1. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina; 2. Departamento de Patologia e Análises Clínicas e Toxicológicas e Laboratório de Pesquisa Aplicada em Imunologia da Universidade Estadual de Londrina; 3. Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina e Laboratório de Pesquisa Aplicada em Imunologia da Universidade Estadual de Londrina.

* Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina - Rua Robert Koch, 60, Aeroporto, Londrina, Paraná, Brasil, CEP 86057-970. dichi@sercomtel.com.br

Recebido em 19/01/2019. Aceito para publicação em 25/02/2019

RESUMO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é um processo patológico que ocorre quando o suprimento de sangue do cérebro é interrompido, diminuindo ou cessando por completo a oxigenação e chegada de nutrientes. O cérebro é um órgão muito atrativo para várias reações oxidativas, pois conta com grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados que são altamente susceptíveis à peroxidação, baixa concentração de antioxidantes e alto consumo de oxigênio. Os mecanismos moleculares ainda não são totalmente compreendidos, mas existem evidências que ERO e ERN são importantes atores nas ações que danificam o tecido cerebral¹. Nesta revisão, discutiremos os mecanismos de ação do estresse oxidativo e nitrosativo e sistemas antioxidantes no AVE, assim como a sua associação com a gravidade e evolução da doença. As tentativas de intervenção com antioxidantes no AVE também serão relatadas.

PALAVRAS-CHAVE: Estresse oxidativo, acidente vascular encefálico, antioxidantes.

ABSTRACT

Stroke is a pathological process that occurs when the blood supply of the brain is interrupted, reducing or completely stopping the oxygenation and arrival of nutrients. The brain is a very attractive organ for various oxidative reactions, because it has a large amount of polyunsaturated fatty acids that are highly susceptible to peroxidation, low concentration of antioxidants and high consumption of oxygen. Molecular mechanisms are still not fully understood, but there is evidence that ROS and RNs are important actors in actions that damage brain tissue¹. In this review, we will discuss the mechanisms of action of oxidative and nitrosative stress and antioxidant systems in stroke, as well as its association with disease severity and evolution. Attempts to intervene with antioxidants in the AVE will also be reported.

KEYWORDS: Oxidative stress, stroke, antioxidants.

1. INTRODUÇÃO

O encéfalo contém cerca de 100 bilhões de neurônios os quais controlam todas as funções motoras, sensitivas, de memória e aprendizagem. O cérebro adulto corresponde a 2,5% do peso total do corpo, entretanto para suprir suas necessidades energéticas

consome pelo menos 25% de oxigênio e energia vindos do fluxo sanguíneo, visando a manutenção das funções normais². A interrupção do fluxo sanguíneo cerebral se denomina acidente vascular encefálico (AVE).

O AVE é uma das principais causas de morte e deficiência em muitos países. Sendo de alta importância clínica, social e política, pois onera ainda mais os cofres públicos que arcam com os pacientes sobreviventes. Com o envelhecimento populacional, o AVE tornou-se uma das doenças com maiores índices de encargos de saúde globais, especialmente nos países de baixa e média renda³. Em 2013, em todo o mundo, havia mais de 25 milhões de indivíduos que tiveram AVE e sobreviveram e 6,5 milhões de mortes. Existindo uma expectativa de 10,3 milhões de casos futuros. Os países em desenvolvimento lideram o ranking de casos de AVE, tendo 75,2% de todas as mortes por AVE relatadas no mundo⁴.

Dentre todos os países da América Latina, o Brasil apresenta a maior mortalidade em consequência de AVE⁵. No Brasil, são registrados aproximadamente 100 mil óbitos por ano devido a AVE, sendo que ocorre uma morte em consequência deste acometimento a cada 5 minutos⁶. Estima-se que existam mais de dois milhões de pessoas com AVE no Brasil⁷. Bensenor *et al.*, (2015)⁸, mostraram que as taxas de prevalência foram maiores para homens do que para mulheres, 1,6% e 1,4% respectivamente, aumentando com o envelhecimento e chegando a 7,3% nos grupos etários acima 75 anos de idade.

O sintoma mais comum do AVE é fraqueza repentina e entorpecimento do rosto e membros, no geral, em apenas um lado do corpo. Podendo apresentar confusão, dificuldade em falar, enxergar e andar. Os efeitos de um AVE dependem de qual parte do cérebro foi acometida e quão severamente foi afetada. Quando existe uma maior área lesada e a doença se apresenta com maior gravidade, o AVE acaba resultando em morte⁹.

O AVE possui duas formas principais de apresentação: o acidente vascular encefálico isquêmico, o mais frequente, e o acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH), o mais grave. No momento desses eventos diminui ou cessa por completo o

suprimento de oxigênio e nutrientes, causando danos ao tecido cerebral caracterizado por morte celular rápida na microrregião e deficiência correspondente¹⁰. A hemorragia intracerebral primária e o AVE lacunar representam coletivamente pequenos acidentes vasculares que compreendem aproximadamente um terço dos casos de AVE¹¹. Evidências crescentes apontam papel importante da inflamação como responsável pela insuficiência hemodinâmica em conjunto com a aterosclerose e outros fatores de risco que podem estar subjacentes às alterações vasculares¹².

Quando o fornecimento de oxigênio e nutrientes para a área afetada é diminuída após a isquemia, a produção de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial é extremamente reduzida¹³. A reperfusão, onde ocorre a retomada do fluxo sanguíneo, pode sobrecarregar a respiração mitocondrial, levando a um pico na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) pelas mitocôndrias¹⁴. Com o acúmulo de produtos tóxicos, como ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN), ocorre um desequilíbrio entre a vida e a morte, pendendo mais para esta última¹⁵.

Após a reperfusão, quando a oclusão é removida, seja espontaneamente ou farmacologicamente, o sangue é restaurado para a área afetada. Nesta fase, a entrega de oxigênio e glicose necessária para a geração de ATP pode ocorrer, salvando o tecido cerebral, porém podendo permitir o início de uma cascata de reações adversas. O estresse oxidativo resultante causa cada vez mais danos e pode resultar na iniciação de cascatas de ativação de vias necróticas e de morte celular apoptótica¹³.

O cérebro é um órgão muito atrativo para várias reações oxidativas, pois conta com grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados que são altamente susceptíveis à peroxidação, baixa concentração de antioxidante e alto consumo de oxigênio¹⁶.

O estresse oxidativo representa um desequilíbrio entre os níveis de espécies antioxidantes e pró-oxidantes. Em condições normais, as ERO são produzidas como resultado do metabolismo oxidativo das células. As ERO são capazes de oxidar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que pode explicar sua associação com envelhecimento, desenvolvimento de doenças (câncer, doenças neurodegenerativas) e disfunções celulares¹⁷.

Os mecanismos moleculares ainda não são totalmente compreendidos, mas existem evidências que ERO e ERN são importantes atores nas ações que danificam o tecido cerebral¹. As espécies reativas possuem significativo efeito na destruição e necrose de células, que inclui peroxidação lipídica, desnaturação de proteínas e inativação de enzimas, danos no DNA, liberação de Ca²⁺ e dano ao citoesqueleto. As células apresentam mecanismos para eliminar os produtos tóxicos e regular a geração de ERRO. No entanto, o microambiente do AVE se torna insuficiente para lidar com a carga oxidativa, mesmo com o aumento de enzimas neutralizantes, levando a estágios de iniciação de necrose e apoptose¹⁶. Nesta revisão, discutiremos os

mecanismos de ação do estresse oxidativo e nitrosativo e sistemas antioxidantes no AVE, assim como a sua associação com a gravidade e evolução da doença. As tentativas de intervenção com antioxidantes no AVE também serão relatadas.

Mecanismos Fisiopatológicos do Estresse Oxidativo e Nitrosativo

O estresse oxidativo ocorre quando a produção de antioxidantes não coincide com os níveis de ROS, que são importantes mediadores de lesão do tecido isquêmico. Os radicais livres causam principalmente desestruturação do citoesqueleto, alteração das bombas iônicas e peroxidação dos ácidos graxos presentes nas membranas celulares; eles agem por diversos mecanismos como: oxidação de grupos sulfidril que levam a inativação de enzimas, alterações do DNA que pode levar a inibição da síntese de ATP e o consumo das reservas de NAD⁺. Os radicais livres também podem agir na inativação direta do óxido nítrico (NO), o que compromete o relaxamento vascular. Assim, o NO, presente nesse microambiente tóxico, pode reagir com o ânion superóxido produzindo peroxinitrito, uma molécula altamente reativa que ativa citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL1)^{19, 20}.

As ERO podem ter origem na produção de radicais superóxidos pela quebra de elétrons no sistema de transportes na mitocôndria ou pelo metabolismo do ácido araquidônico²¹. As mitocôndrias e NADPH oxidases (NOX) são fontes intracelulares de H₂O₂ ou outros hidroperóxidos (ROOH). Estudos estabeleceram que H₂O₂ e/ou ROOH são capazes de ativar a ciclooxigenase-2 (COX-2), uma das ciclooxigenases que catalisam um passo crucial na formação de prostaglandinas pró-inflamatórias, como por exemplo, PGE₂²².

A produção de ERO pode resultar da ativação de uma série de enzimas, incluindo NADPH oxidase, ciclooxigenase, óxido nítrico sintase, com evidências crescentes de que a NADPH oxidase seja a principal fonte citosólica de geração de ERO no AVE isquêmico²³.

A interação de ROS com fosfolípidos na membrana mitocondrial das células também pode levar à disfunção mitocondrial e afetar o metabolismo energético²⁴. A diminuição de ATP desencadeia comprometimento funcional de canais de cálcio dependentes de ATP, levando a sobrecarga de cálcio celular e mitocondrial que por sua vez pode desencadear estímulo excessivo de neurotransmissores (excitotoxicidade) como, por exemplo, glutamato¹³.

Por outro lado, à medida que as células devem sofrer respiração anaeróbica na ausência de oxigênio, o lactato formado a partir de piruvato via lactato desidrogenase se acumula, o que resulta em uma diminuição do pH celular e do fechamento do poro de transição de permeabilidade mitocondrial²⁵. O citocromo C ativa as vias de morte celular e causa morte do tecido²⁶. Além disso, a produção de ERO poderia acentuar ainda mais a apoptose celular, pois

ERO podem induzir o estresse oxidativo e prejudicar as funções proteicas²⁷.

O produto de oxidação avançada de proteínas (AOPP) é um marcador de oxidação recentemente descrito no estresse oxidativo, e seu envolvimento é reconhecido em doenças associadas à oxidação²⁸. O AOPP não se apresenta apenas como marcador para o dano celular oxidativo, mas também é uma nova classe de mediador patogênico redox-dependente²⁹. O AOPP é o produto da reação de estresse oxidativo entre a albumina e o ácido hipocloroso, que é um importante marcador de dano proteico mediado pela oxidação refletindo o estado de estresse oxidativo do indivíduo³⁰.

Estresse Oxidativo e Acidente Vascular Encefálico

O estresse oxidativo é um importante contribuinte para as sequelas fisiopatológicas do AVE. Em um estudo realizado com 200 pacientes foi observada uma correlação do nível de malondialdeído (MDA) com o tamanho do infarto, a gravidade clínica do curso e o desfecho do paciente sugerindo que após o AVE o estresse oxidativo é progressivo e contribui para danos neurológicos adicionais em casos particulares. Por outro lado, o sistema de defesa antioxidante, medido pela atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), se correlacionou inversamente com o tamanho do infarto e a gravidade do dano neurológico³¹.

Os radicais livres promovem um distúrbio em várias funções mitocondriais, como a inibição de mecanismos de transporte de elétrons e despolarização da membrana, levando a produção excessiva de superóxido. Além disso, o aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial leva a tumefação dessa organela e à liberação de moléculas pró-apoptóticas. O estresse oxidativo está intimamente relacionado à excitotoxicidade, perda de energia e desbalanceamento iônico, sendo todos esses eventos promotores de lesão tecidual neural³².

O cérebro é altamente sensível ao estresse oxidativo, pois possui grande quantidade de ácidos graxos insaturados, grande reserva de ferro, alta taxa de metabolização de oxigênio e apresenta um sistema de defesa vulnerável e ineficiente contra ERO, o que propicia o advento de lesões com muita facilidade^{33,34}, havendo crescente evidência de que a NADPH oxidase seja a principal fonte citosólica de geração de ERO no AVE isquêmico²³.

A peroxidação lipídica é um importante marcador de estresse oxidativo, pois os lipídeos são facilmente oxidados. Alguns estudos demonstraram níveis elevados de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um marcador de peroxidação lipídica no AVE. Por outro lado, outros estudos mostraram níveis reduzidos de nitrato/nitrito, que são subprodutos do metabolismo normal do óxido nítrico³⁵.

Kotur-Stevuljevic *et al.*, em 2015, realizaram uma pesquisa com 185 indivíduos com AVE e 185 indivíduos saudáveis, onde observaram que o estresse oxidativo era mais alto no grupo com AVE do que no

grupo controle, principalmente os níveis de AOPP e produtos de danos oxidativo de lipídios, sendo a proteção antioxidante mais baixa nos indivíduos com AVE³⁶.

Estresse Nitrosativo e Acidente Vascular Encefálico

O estresse nitrosativo é causado pelo aumento da produção de NO a partir da isoforma óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Com a síntese contínua de NO ocorre o esgotamento do aminoácido arginina, atingindo concentrações na ordem de μM que podem gerar ERN mais reativas, como o, dióxido de nitrogênio (NO₂) e peroxinitrito (ONOO). Estas espécies reativas estão intimamente envolvidas em doenças crônicas não transmissíveis como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, artrite reumatóide e doenças neurodegenerativas. A lesão tecidual ocorre, uma vez que as ERN em excesso reagem com proteínas, lipídeos e DNA³⁷.

O óxido nítrico é um importante mediador endógeno, principalmente para a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral e como protetor do endotélio local. Um amplo perfil de ações fisiológicas e patológicas é regulado pelo NO, tornando-o uma molécula pleiotrófica³⁸. O NO é uma pequena molécula, sintetizada com a ajuda do óxido nítrico sintase (NOS) agindo sobre a guanidina do grupo L-arginina para produção de L-citrulina^{39,40}. A atividade NOS é encontrada em muitos tecidos, incluindo endotélio, células musculares lisas vasculares, miocárdio, macrófagos, neutrófilos e nervos periféricos.

No cérebro, as isoformas de NOS mais encontradas são a endotelial (eNOS) e a neuronal (nNOS), sendo essenciais para o controle do fluxo sanguíneo, atuação como neurotransmissor, envolvimento na plasticidade sináptica e formação de memória, entre outros³⁸. Após AVE, a produção de NO pode desempenhar uma ação protetora e/ou destrutiva⁴¹. Em estágios iniciais de lesão cerebral, de qualquer etiologia, ocorre depleção de algumas isoformas de NO, simultaneamente com a redução do fluxo sanguíneo⁴². Em várias condições patológicas a forma de NOA induzível (iNOS) é sintetizada em maior escala, sendo sua expressão induzida por citocinas inflamatórias presentes no microambiente³⁸. Existem evidências de que o NO derivado de eNOS confere proteção após lesão cerebral e o NO sintetizado de iNOS contribui para danos adicionais⁴².

Taffi e cols em 2008, demonstraram que o NO mensurado 24 horas após o início dos sintomas do AVE era maior se comparados com indivíduos saudáveis. Os níveis plasmáticos de NO foram associados a evolução desfavorável no acidente vascular cerebral não lacunar, tornando-se um marcador de dano cerebral⁴¹.

O estresse oxidativo neuronal está fortemente ligado à ativação de nNOS, que sintetiza NO. O NO, por sua vez, reage com o O₂ para produzir peroxinitrito, um potente oxidante de proteínas e

lipídios¹³ que exibe uma ampla gama de efeitos prejudiciais aos tecidos⁴³. O peroxinitrito é um oxidante reativo, produzido a partir de NO e superóxido, sendo cada vez mais evidente sua ação como mediador de lesão celular a partir de interação com biomoléculas de proteínas, lipídios e DNA⁴⁴.

Estudos demonstraram que os níveis de danos causados por peroxinitrito aumentaram significativamente após 2h de isquemia em ratos, e continuou aumentando com a reperfusão até 48h. Uma vez sintetizado e estabelecido no cérebro com isquemia, o peroxinitrito pode exercer seus efeitos tóxicos através de uma variedade de mecanismos de dano, como peroxidação lipídica, dano mitocondrial, nitratação e oxidação de proteínas, depleção de reservas antioxidantes e danos ao DNA³⁸.

Antioxidantes e Acidente Vascular Encefálico

Como a produção de ERO é inevitável durante o metabolismo aeróbio, dois mecanismos principais foram desenvolvidos pelas células como um sistema de defesa antioxidante: 1) produção de proteínas com funções antioxidantes; e 2) o aumento da produção dos proteossomas 20S para degradar proteínas oxidadas. Quando os níveis de ERO aumentam, um fator nuclear de proteína chave eritróide 2 (Nrf2) é ativado e aumenta a produção de proteínas antioxidantes e também a produção das subunidades de proteossoma⁴⁵.

Os níveis de ERO também são contrabalançados por moléculas antioxidantes tais como glutatona peroxidase (GPx), catalase e superóxido dismutase⁴⁶.

Glutatona peroxidase é uma família enzimática que tem a capacidade de reduzir o peróxido de hidrogênio livre em água e reduzir os hidroperóxidos lipídicos aos seus álcoois correspondentes. Seu principal papel é proteger o organismo contra danos causados pelo estresse oxidativo. Contudo, uma função comum de GPxs deve estar relacionada ao metabolismo de hidroperóxidos⁴⁷.

São consideradas antioxidantes, além dos enzimáticos, todas as substâncias que doam ou recebem um elétron de um radical livre, ocasionando sua inativação. São exemplos o ácido ascórbico (vitamina C), β -caroteno, ácido úrico, α -tocoferol (vitamina E), albumina, transferrina e manitol. Existem também os antioxidantes indiretos, como o alopurinol (inibidor da xantina oxidase), o selênio (presente na glutatona peroxidase), a deferoxamina (quelante do ferro), entre outros^{48,20}.

Em todos os ensaios de captação, um radical é gerado, o qual reage com moléculas-alvo, produzindo cor, fluorescência, quimioluminescência, ou outra mudança capaz de ser mensurada. A presença de antioxidantes altera esses sinais, o que permite sua análise quantitativa. A capacidade total antioxidante (TRAP) faz a mensuração a partir desta mesma ideia⁴⁹.

Intervenção com Antioxidantes e Acidente Vascular Encefálico

Fanaeia e colaboradores (2014) encontraram vários

achados importantes sobre os efeitos do pós-tratamento com testosterona em ratos machos castrados após isquemia cerebral focal. Os autores relataram inicialmente que a testosterona reduziu a gravidade do estresse oxidativo induzido por AVE, assim como verificaram que a terapia com testosterona aumentou a neurogênese, corroborando, portanto, outros estudos que demonstraram a ação da testosterona na melhora do comprometimento histológico e comportamental após AVE em camundongos⁵⁰.

Recentemente, Fernando *et al.*, (2018) analisaram a atividade oxidante e antioxidante em células corticais não tratadas, tratadas apenas com glutamato ou tratadas com glutamato e neuro eritropoetina (neuroEPO). Os autores demonstraram que após tratamento com neuroEPO de neurônios expostos ao glutamato, havia um aumento significativo na atividade antioxidante em comparação com a atividade oxidante observado em células de controle não tratadas e em células apenas expostas ao glutamato. Além disso, verificaram que a atividade antioxidante aumentava em função de uma maior quantidade de neuroEpo no meio. A toxicidade do glutamato se mostrou intimamente ligada à geração de NO⁵¹.

Um estudo com 120 pacientes submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia geral demonstrou que a dexmedetomidina (agonista alfa-2 adrenérgico capaz de reduzir o fluxo sanguíneo cerebral e protegê-lo de reações isquêmicas), pode aliviar o dano neuronal causado pelo estresse oxidativo da membrana mitocondrial, aliviando o dano à atividade do sistema enzimático mitocondrial e reduzindo os danos às atividades dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial I, II, III e IV⁵².

Por outro lado, estudos com nutrientes e vitaminas com capacidade antioxidante também têm sido relatados em pacientes com AVE. Estudo recente realizado em nosso laboratório demonstrou que a deficiência em vitamina D pode ser considerado um marcador independente no AVE isquêmico, tornando-se um valioso e sensível indicador de eventos iniciais, eventos recorrentes, comprometimento funcional e desfecho da doença⁵³.

A isoquercetina (ISO) é um flavonoide com ação de neuroproteção contra o AVE isquêmico. Experimento utilizando camundongos expostos ao oxigênio e privados de glicose e reperfusão (OGD/R) e camundongos submetidos à oclusão da artéria cerebral média e reperfusão (MCAO/R) mostrou que os níveis de ROS e MDA aumentaram, enquanto os níveis de antioxidantes diminuíram no cérebro de camundongos MCAO/R e nas culturas primárias de neurônios do hipocampo de camundongos expostos a OGD/R. Tais alterações foram atenuadas pela administração de ISO⁵⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para atingir o objetivo proposto, optou-se pela realização de uma revisão bibliográfica de revistas indexadas e artigos científicos. A vantagem deste tipo

de estudo está no fato de permitir a investigação uma ampla gama de fenômenos por meio de pesquisa em materiais já estruturados, possibilitando o aprimoramento de conceitos e de ideias, sendo constituídos de livros, artigos científicos, teses e dissertações, periódicos de indexação, e anais de encontros científicos de bases de dados digitais.

Para seleção dos artigos foi realizada primeiramente, a leitura dos resumos das publicações selecionadas com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos originais oriundos de estudos desenvolvidos no Brasil e no exterior.

A busca bibliográfica foi realizada, sem limite de tempo, nos seguintes bancos de dados: PUBMED, Lilacs e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), em inglês, espanhol e português. Os trabalhos critérios de inclusão foram artigos originais, estudos humanos sem limites de número de pacientes, estudo com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados ou não) ou observacional (caso-controle e estudos de coorte), enquanto os critérios de exclusão foram artigos publicados em outras línguas que não inglês, espanhol ou português. As palavras chaves utilizadas na busca de referências foram artrite reumatoide e acidente vascular encefálico nos idiomas acima mencionados.

3. DESENVOLVIMENTO

Na tabela 1 estão resumidos os principais achados dos estudos sobre acidente vascular encefálico e estresse oxidativo. Os dois trabalhos em humanos mostram um aumento do estresse oxidativo³⁶ e nitrosativo⁴¹ em pacientes com AVE, sendo que em um deles também se verificou uma diminuição da capacidade antioxidante nos pacientes⁴¹. Com relação aos trabalhos realizados na tentativa de redução da isquemia e do estresse oxidativo, houve um trabalho em humanos com agonista alfa-2 adrenérgico que mostrou diminuição do dano neuronal causado pelo estresse oxidativo⁵², enquanto um trabalho com ratos verificou que a testosterona reduziu a gravidade do estresse oxidativo induzido por AVE⁵⁰. Por último, estudo em culturas de células corticais mostrou o possível benefício da utilização da neuroeritropoietina na atividade antioxidante⁵⁵.

Tabela 1. Principais estudos sobre acidente vascular encefálico e estresse oxidativo.

Autores e ano da publicação	Materiais e Métodos	Resultados encontrados
KOTUR-STEVLJEVIC; <i>et al.</i> , 2015. (36)	Foi feita avaliação de AOPP e danos oxidativo em 185 pacientes com AVE agudo e 185 controles saudáveis.	O estresse oxidativo foi mais alto no grupo com AVE do que no grupo controle e a proteção antioxidante mais baixa nos indivíduos com AVE.
TAFFI; <i>et al.</i> , 2008. (41)	A pesquisa utilizou 47 pacientes com AVE sendo mensurada a	Constatou-se que a produção de NO e peroxinitrito 24 horas após o AVE foi maior em comparação com grupo o

	quantidade de peroxinitrito e NO circulante após 24 horas do início dos sintomas.	controle.
FANAEIA; <i>et al.</i> , 2014. (50)	Utilizou ratos machos castrados após isquemia cerebral focal.	A testosterona reduziu a gravidade do estresse oxidativo induzido por AVE, assim como verificaram que a terapia com testosterona aumentou a neurogênese
FERNANDO; <i>et al.</i> , 2018. (55)	Cultivo de células corticais não tratadas, tratadas apenas com glutamato ou tratadas com glutamato e neuroeritropoietina (neuroEPO).	Os neurônios expostos ao glutamato e neuroEPO aumentaram significativamente a atividade antioxidante em comparação com a atividade oxidante observada em células de controle não tratadas e em células apenas expostas ao glutamato. Além disso, a atividade antioxidante foi aumentada em função de uma maior quantidade de neuroEpo no meio. A toxicidade do glutamato se mostrou intimamente ligada à geração de NO.
CHEN; <i>et al.</i> , 2018. (52)	Estudou 120 pacientes submetidos à cirurgia eletiva sob anestesia geral.	A dexmedetomidina (agonista alfa-2 adrenérgico) foi capaz de reduzir o fluxo sanguíneo cerebral e protegê-lo de reações isquêmicas; ela pode aliviar o dano neuronal causado pelo estresse oxidativo da membrana mitocondrial.

AOPP, produtos avançados de oxidação proteica; AVE, acidente vascular encefálico; NO, óxido nítrico; EPO, eritropoietina.

4. CONCLUSÃO

Embora os estudos patofisiológicos sobre a função desempenhada pelo estresse oxidativo no AVE tenham ajudado na compreensão desse importante mecanismo, os trabalhos sobre o papel que poderia ser desempenhado pela intervenção com antioxidantes, embora promissores, ainda são incipientes. Mais estudos são necessários para descortinar esse amplo caminho que se abre na perspectiva de atenuar os sinais e sintomas dessa grave doença.

REFERÊNCIAS

- [1] Virgini A. Stroke and oxidative stress. In: Oxidative stress and free radical damage in neurology, Human Press. Editors: Gadoth, Natan, Göbel, Hans Hilmar (Eds.). 2011; 137-152.
- [2] Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999; 42:185-207.
- [3] Global burden of disease study. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990- 2013: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2015; 386:743–800.
- [4] Venketasubramanian N, Woo Yoon B, Pandian J, Navarro JC. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *Journal of Stroke*. 2017; 19(3):286-294.
- [5] Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Med. J.* 2005; 123(1):3-4.
- [6] Cesário CMM, Penasso P, Oliveira APR. Impacto da disfunção motora na qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Encefálico. *Revista Neurociências*. 2006; 14(1):6-9.
- [7] Brasil. Ministério da Saúde 2014. Acidente Vascular Cerebral (AVC). Disponível em <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em: 22 de novembro de 2017.
- [8] Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira MLFP, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey – 2013. *Neuropsiquiatr*. 2015; 73(9):746-750.
- [9] WHO, Stroke, Cerebrovascular accident. Disponível em: <http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/>. Acessado em 26 de outubro de 2017.
- [10] Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017; 133: 245-261.
- [11] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its sub- types in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology*. 2013; 81:264–72.
- [12] Pogessi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36:72–94.
- [13] Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem. Int*. 2013; 62(5):712–718.
- [14] Moro MA, Almeida A, Bolanos JP, Lizasoain I. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. *Free Radic. Biol. Med*. 2005; 39(10):1291–1304.
- [15] Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, *et al.* Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid. Redox Signal*. 2011; 14:1505–1517.
- [16] Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2009; 4:461-470.
- [17] Jung T, Hohn A, Grune T. The proteasome and the degradation of oxidized proteins: Part II—Protein oxidation and proteasomal degradation. *Redox Biol*. 2014; 2:99–104.
- [18] Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008; 17(4):758-64.
- [19] Evora PRB, Pearson PJ, Seccombe JF, Schaff HV. Atualização: Lesão de isquemia e reperfusão. Aspectos fisiopatológicos e a importância da função endotelial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1996; 4(66):239.
- [20] Campos EBP, Yoshida WB. O papel dos radicais livres na fisiopatologia da isquemia e reperfusão em retalhos cutâneos: modelos experimentais e estratégias de tratamento. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2004; 3(4):357-366.
- [21] White BC, Sullivan JM, Degracia DJ, O’neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *Journal of the Neurological Science*. 2000; 179:1–33.
- [22] Brigelius-Flohe R, Kipp A. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochim Biophys Act*. 2009; 1790:1555–68.
- [23] Kahles T, Brandes RP. Which NADPH oxidase isoform is relevant for ischemic stroke? The case for nox 2. *Antioxid. Redox Signal*. 2013; 18:1400-1417.
- [24] Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L, Peng J. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biology*. 2018; 15:284–296.
- [25] Sims NR, Anderson MF. Mitochondrial contributions to tissue damage in stroke. *Neurochem. Int*. 2002; 40(6):511–526.
- [26] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med*. 2010; 48(6):749–762.
- [27] Zheng H, Wu J, Jin Z, Yan LJ. Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications. *Biochem. Insights*. 2016; 9:1–9.
- [28] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 1996; 49:1304-1313.
- [29] Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2014; 4:102-106.
- [30] Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, Fayad T, Nassef A, Salem MM, Sharaf EDU. The association between fibroblast growth factor-23 and vascular calcification is mitigated by inflammation markers. *Nephron Extra*. 2013; 3:106-112.
- [31] Tsai N, Chang Y, Huang C, Lin Y, Lin W, Cheng B, *et al.* Association between Oxidative Stress and Outcome in Different Subtypes of Acute Ischemic Stroke. *BioMed Research International*. 2014.
- [32] Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P. Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2010; 24:495-509.
- [33] Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38:1433–1444.
- [34] Tardini DMS, Yoshida WB. Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2003; 2(2):119-28.
- [35] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3):870-947.
- [36] Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Stefanovic A, Gojkovic T, *et al.* Oxidative stress and paraoxonase 1 status in acute ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2015; 241:192-198.
- [37] Ferrari CKB, França EL, Honorio-França AC. Nitric oxide, health and disease. *J Appl Biomed*. 2009; 7:163–173.

- [38] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007; 87:315-424.
- [39] Marletta MA, Hursham AR, Rusche RM. Catalysis by nitric oxide synthase. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1997; 2:646-663.
- [40] Barrachina MD, Panés J, Esplugues JV. Role of Nitric Oxide in Gastrointestinal Inflammatory and Ulcerative Diseases: Perspective for Drugs Development. *Current Pharmaceutical Design.* 2001; 7:31-48.
- [41] Taffi R, Nanetti L, Mazzanti M, Bartolini A, Vignini F, Raffaelli P. et al. Plasma levels of nitric oxide and stroke outcome. *J Neurol.* 2008; 255:94-98.
- [42] Garry PS, Ezra A, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KTS. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside. *Experimental Neurology.* 2015; 263:235-243.
- [43] Nanetti LR, Taffi R, Vignini A. Reactive oxygen species plasmatic levels in ischemic stroke. *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 303:19-35.
- [44] Maneen MJ, Hannah R, Vitullo R, DeLance N, Cipolla MJ. Peroxynitrite diminishes myogenic activity and is associated with decreased vascular smooth muscle F-actin in rat posterior cerebral arteries. *Stroke.* 2006; 37:894-899.
- [45] Pickering AM, Linder RA, Zhang H, Forman HJ, Davies KJ. Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 regulator are required for adaptation to oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2012; 287:10021-10031.
- [46] Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:29-38.
- [47] Jiao Y, Wang Y, Guo S, Wang G. Glutathione peroxidases as oncotargets. *Oncotarget.* 2017; 3; 8(45): 80093-80102.
- [48] Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Alfieri O, Visioli O. Myocardial damage during ischaemia and reperfusion. *European Heart Journal, London.* 1993; 14:25-30.
- [49] Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press: Oxford, 2002; 4th ed., 2007.
- [50] Fanaeia H, Karimianb SM, Sadeghipourb HR, Hassanzadec G, Kasaeiane A, Attarid F, *et al.* Testosterone enhances functional recovery after stroke through promotion of antioxidant defenses, BDNF levels and neurogenesis in male rats. *Brain Research.* 2014; 1558:74-83.
- [51] Fernando G, Yamila R, Cesar GJ, Ramón R. Neuroprotective Effects of neuroEPO Using an In Vitro Model of Stroke. *Behav. Sci.* 2018; 8:26.
- [52] Chen J, Shen NA, Duan X, Guo Y. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction experimental and therapeutic medicine. 2018; 15:2037-2043.
- [53] Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, Flauzino T, Delongui F, de Araújo MCM, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metabolic Brain Disease.* 2017; 32:493-502.
- [54] Daia Y, Zhangb H, Zhanga J, Yanc M. Isoquercetin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis after ischemia/reperfusion injury via Nrf2-mediated inhibition of the NOX4/ ROS/NF-κB pathway. *Chemico-Biological Interactions.* 2018; 284:32-40.
- [55] Fernando G, Yamila R, Cesar GJ, Ramón R. Neuroprotective Effects of neuroEPO Using an In Vitro Model of Stroke. *Behav. Sci.* 2018; 8:26.