pubvet
MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ISSN 1982-1263
https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a10.1-8

Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial

Marco Túlio Gomes Campos[1], **Fabíola de Oliveira Paes Leme**[2]

[1]*Pós-graduando em Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.*
[2]*Professora Associada da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, E-mail: fabiola.ufmg@gmail.com*
Autor para correspondência, E-mail: camposmtg@gmail.com

RESUMO. Estresse oxidativo é um distúrbio metabólico no qual moléculas instáveis, também denominadas espécies reativas, ocasionam injúrias celulares devido a reações de óxido-redução com moléculas orgânicas, tais como fosfolipídios, proteínas e DNA. Essas injúrias podem acarretar perda da função celular e, consequentemente, disfunções importantes nos sistemas orgânicos. Tais espécies são formadas constantemente na fisiologia celular normal, seja através do metabolismo do oxigênio ou dos aminoácidos, gerando, respectivamente, as espécies reativas do oxigênio (EROS) e espécies reativas do nitrogênio (ERNS). Devido ao potencial tóxico dessas moléculas, mecanismos de proteção endógenos e exógenos, representados pelos agentes antioxidantes, entram em ação para neutralizar esses compostos e impedir a injúria celular. Quando a produção dessas espécies excede a capacidade antioxidante do organismo, o metabolismo celular entra em estresse oxidativo. Em certos casos, as produções das EROS e ERNS tornam-se desejáveis, como exemplo nos distúrbios inflamatórios, onde participarão da produção de mediadores inflamatórios, porém a exacerbação dessa produção pode ser prejudicial, sendo importante conhecer o status oxidativo para controlar a progressão do distúrbio em animais enfermos. Neste contexto, é necessário conhecer o perfil bioquímico dos compostos oxidantes e antioxidantes na rotina clínico-hospitalar de pequenos e grandes animais. O presente trabalho objetivou elucidar sobre os mecanismos fisiopatológicos do estresse oxidativo, bem como os métodos de diagnóstico laboratorial disponíveis, para explanar a importância do estresse oxidativo na prática clínica, de modo que a determinação desses compostos seja incluída na rotina médica e hospitalar.

Palavras chave: antioxidantes, injúria celular, radicais livres

Oxidative stress: pathophysiology and laboratory diagnosis

ABSTRACT. Oxidative stress is a metabolic disorder in which unstable molecules, also called reactive species, cause cellular injury due to oxidation-reduction reactions with organic molecules, such as phospholipids, proteins and DNA. These injuries can lead to loss of cellular function and, consequently, important dysfunctions in organic systems. These species are constantly formed in the normal cellular physiology, either through the metabolism of oxygen or amino acids, generating, respectively, reactive oxygen species (EROS) and reactive nitrogen species (RNSN). Due to the toxic potential of these molecules, endogenous and exogenous protective mechanisms, represented by the antioxidant agents, come into action to neutralize these compounds and prevent cellular injury. When the production of these species exceeds the antioxidant capacity of the organism, the cellular metabolism enters into oxidative stress. In certain cases, the EROS and ERNS productions become desirable, as an example in inflammatory disorders, where they will participate in the production of inflammatory mediators, but the exacerbation of this production can be detrimental and it is important to know the oxidative status to control the progression of the disorder in sick animals. In this context, it is necessary to know the

biochemical profile of oxidative and antioxidant compounds in clinical and hospital routine of small and large animals. The objective of this study was to elucidate the pathophysiological mechanisms of oxidative stress as well as the available laboratory diagnostic methods to explain the importance of oxidative stress in clinical practice, so that the determination of these compounds is included in the medical and hospital routine.

Keywords: antioxidant, cell injury, free radicals

Estrés oxidativo: fisiopatología y diagnóstico de laboratorio

RESUMEN. Estrese oxidativo es un trastorno metabólico en el cual las moléculas inestables, también denominadas especies reactivas, ocasionan injurias celulares debido a reacciones de óxido-reducción con moléculas orgánicas, tales como fosfolípidos, proteínas y ADN. Estas injurias pueden acarrear pérdida de la función celular y, consecuentemente, disfunciones importantes en los sistemas orgánicos. Estas especies se forman constantemente en la fisiología celular normal, ya sea a través del metabolismo del oxígeno o de los aminoácidos, generando, respectivamente, las especies reactivas del oxígeno (EROS) y las especies reactivas del nitrógeno (ERNS). Debido al potencial tóxico de esas moléculas, mecanismos de protección endógenos y exógenos, representados por los agentes antioxidantes, entran en acción para neutralizar esos compuestos e impedir la injuria celular. Cuando la producción de estas especies excede la capacidad antioxidante del organismo, el metabolismo celular entra en estrés oxidativo. En algunos casos, las producciones de EROS y ERNS se vuelven deseables, como ejemplo en los disturbios inflamatorios, donde participarán en la producción de mediadores inflamatorios, pero la exacerbación de esa producción puede ser perjudicial, siendo importante conocer el estado oxidativo para controlar la progresión del disturbio en animales enfermos. En este contexto, es necesario conocer el perfil bioquímico de los compuestos oxidantes y antioxidantes en la rutina clínico-hospitalaria de pequeños y grandes animales. El presente trabajo objetivó elucidar sobre los mecanismos fisiopatológicos del estrés oxidativo, así como los métodos de diagnóstico de laboratorio disponibles, para explicar la importancia del estrés oxidativo en la práctica clínica, de modo que la determinación de esos compuestos se incluya en la rutina médica y hospitalaria.

Palabras clave: antioxidante, injuria celular, radicales libres

Introdução

Durante o metabolismo do oxigênio e do nitrogênio diversas moléculas tóxicas, denominadas espécies reativas são produzidas. A principal característica que confere toxicidade a esses elementos é a aceitação de elétrons extras na camada de valência, resultando na capacidade de estabelecerem ligações com componentes celulares pelas reações de óxido-redução. Consequentemente ocorrem alterações bioquímicas nesses componentes e perda da função celular (Barreiros et al., 2006).

Qualquer espécie que utilize o oxigênio durante a respiração celular ou o nitrogênio, pela quebra de aminoácidos da dieta para obtenção de energia, estão sujeitas ao estresse oxidativo (Ferreira & Abreu, 2007). Desse modo, pode-se citar como exemplo desde bactérias aeróbicas até os seres humanos como espécies sensíveis. Nesses organismos, as produções das espécies reativas são constantes e ocorrem ao final de cada ciclo da respiração celular (Barbosa et al., 2010).

Apenas 3% do oxigênio molecular é responsável pela geração de espécies reativas a cada ciclo metabólico, onde são eliminadas por agentes antioxidantes. Esses compostos conferem neutralização total ou parcial das espécies reativas e, consequentemente, proteção celular (Ferreira & Abreu, 2007). A situação clínica onde a produção dessas espécies ultrapassa a capacidade antioxidante, seja por excesso de produção das espécies ou por depleção dos agentes antioxidantes é denominada Estresse Oxidativo (Ferreira & Matsubara, 1997).

O estresse oxidativo é uma condição metabólica bem caracterizada na medicina humana, onde existem correlações desse distúrbio com o desenvolvimento de enfermidades crônicas e/ou degenerativas, a exemplo das doenças cardiovasculares, endócrinas e oncológicas

(Gottlieb et al., 2010, Silva & Jasiulionis, 2014). Em medicina veterinária alguns estudos demonstram que a ação dessas espécies na homeostase celular pode ser primária ou secundária ao desenvolvimento de enfermidades devido ao efeito cumulativo das injúrias celulares produzidas nessas condições (Curtis, 2013, Silva et al., 2013, Russo & Bracarense, 2016).

Embora apresentem potencial tóxico ao metabolismo, a produção das espécies reativas torna-se desejável em algumas situações. Sabe-se que durante a ativação máxima de neutrófilos e monócitos na fase inflamatória, diversas espécies, como NO_2, H_2O_2 são produzidas e armazenadas com o objetivo de auxiliarem posteriormente na destruição de antígenos não próprios (Almeida, 2013). Apesar disso, uma boa defesa fisiológica por parte dos antioxidantes deve ser modulada para impedir a amplificação dessas reações e gerar o estresse oxidativo (Barbosa et al., 2010).

Os agentes oxidantes são divididos em endógenos e exógenos (ou dietéticos). Os agentes endógenos são representados por enzimas oriundas do metabolismo celular; enquanto que os agentes de origem dietética incluem minerais, vitaminas e flavonoides obtidos via alimentação (Bianchi & Antunes, 1999, Descalzo & Sancho, 2008).

O conhecimento do perfil bioquímico desses agentes auxilia no diagnóstico e tratamento do estresse oxidativo. Para tanto é necessário conhecer e explanar os mecanismos envolvidos para uma boa intervenção clínica e tratamento dos animais acometidos por esse distúrbio. Baseado nesse princípio, o presente trabalho objetivou elucidar os aspectos fisiopatológicos e sobre os métodos de diagnósticos laboratoriais disponíveis para o monitoramento do estresse oxidativo nas espécies domésticas.

Respiração celular aeróbica e a formação das Espécies Reativas do Oxigênio (EROS)

Respiração celular é o conjunto de reações químicas que objetivam a obtenção de energia, através da quebra de ligações químicas oriundas de moléculas altamente energéticas, para a execução das diversas funções celulares (Cunningham, 2011). De acordo com o mecanismo de quebra das moléculas orgânicas, a respiração celular pode ser dividida em aeróbica e anaeróbica, onde dependem ou não da presença de oxigênio, respectivamente (Cunningham, 2011).

Segundo Lehninger (2006), ambos os mecanismos de respiração celular (aeróbico e anaeróbico), objetivam inicialmente a quebra de moléculas de glicose e, consequentemente, a liberação de energia presente em suas ligações covalentes, resultando ao final do processo na formação de moléculas de ATP. Embora a respiração celular aeróbica dependa da presença de oxigênio, na primeira fase da reação, denominada glicólise ou fase anaeróbica, os processos são realizados na ausência de oxigênio. Durante essa fase, as moléculas de glicose são quebradas no citosol celular e convertidas em moléculas de ácido pirúvico. As quebras das moléculas de glicose, ao final da reação, resultam na formação de íons hidrogênio livres, que são potencialmente tóxicos, pois ao reagirem com outras moléculas pelas reações de óxido-redução podem gerar espécies reativas do oxigênio (Huber et al., 2008). O primeiro mecanismo fisiológico que reduz a concentração íons de hidrogênio livres ocorre pela ligação com moléculas aceptoras de H^+, denominadas NAD^+. Após esse processo as moléculas de ácido pirúvico passam para o interior das mitocôndrias para continuidade do processo (Leihninger, 2006).

Nas matrizes mitocondriais o ácido pirúvico sofrerá reações químicas em série, o qual dá-se o nome de Ciclo de Krebs. Essas reações incluem a participação de várias enzimas e coenzimas, sendo a Coenzima-A a mais importante, pois é a responsável pela quebra do ácido pirúvico, resultando na liberação de energia e gás carbônico. Da mesma forma que na glicólise são gerados íons H+ livres, durante os processos de quebra pela Coenzima-A são gerados radicais potencialmente tóxicos, que são rapidamente neutralizados pelas enzimas NAD^+ e FAD^+ (Leihninger, 2006; Huber et al., 2008).

As moléculas carreadoras dos íons H^+ e os produtos obtidos do ciclo de Krebs são direcionados para as cadeias respiratórias, onde finalmente é concluído o processo de respiração celular. As reações que ocorrem nessa fase recebem o nome de Fosforilação Oxidativa. Nesse momento as moléculas NADH e $FADH_2$ (formas ligadas ao H^+) liberam os íons H^+, resultando na perda de energia para formação de ATP. Os íons H^+ menos energizados, juntamente com elétrons oriundos do ciclo de Krebs se combinam com as moléculas de oxigênio, neutralizando o potencial toxicogênico que esses íons poderiam ter caso não fossem consumidos nas reações químicas (Lehninger, 2006). Ao final do processo, onde os

átomos de oxigênio são combinados com elétrons e íons H^+ ocorre uma série de reações de óxido-redução, onde o oxigênio aceita quatro elétrons, resultando na formação de água. Tal processo é denominado redução tetravalente do oxigênio molecular (Ferreira & Matsubara, 1997).

A formação das espécies reativas do metabolismo do oxigênio está diretamente relacionada com a redução tetravalente do oxigênio na fosforilação oxidativa. Nessa reação, diversos compostos químicos são gerados entre as diversas fases, o que resulta na formação de moléculas onde a quantidade de elétrons disponíveis na camada de valência configura instabilidade química molecular. Essa instabilidade resulta na formação de complexas ligações entre componentes do organismo, levando a formação de lesões que podem acarretar danos à estrutura celular (Barbosa et al., 2010).

As principais espécies geradas durante o metabolismo do oxigênio incluem o radical superóxido (O_2), formado após a primeira redução do oxigênio, radical hidroperoxila (HO_2^-) que representa o radical superóxido em sua forma protonada (ligada a uma molécula de H^+), radical hidroxila (OH^-), formada na penúltima etapa de redução do oxigênio, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, apesar de não ser considerado um radical livre, pode reagir com outros compostos gerando radicais OH^- e oxigênio singlet ($^1O_2$), forma não excitada do oxigênio molecular que não possui elétrons desemparelhados em sua camada de valência (Ferreira & Matsubara, 1997, Barbosa et al., 2010).

Espécies Reativas do Nitrogênio (ERNS)

Da mesma forma que as espécies reativas do oxigênio são constantemente geradas na respiração celular, outros produtos, denominados espécies reativas do nitrogênio são geradas ao final do metabolismo de aminoácidos. As principais espécies incluem o óxido nítrico (NO^-), óxido nitroso (N_2O_3), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO^{2-}), nitratos (NO^{3-}) e peroxinitritos ($ONOO^-$) (Barreiros et al., 2006).

Estresse oxidativo

A todos os momentos as espécies reativas do oxigênio e nitrogênio são geradas nas catálises bioquímicas. Embora prejudiciais aos sistemas orgânicos, em certos casos, a produção das espécies é desejável. Inclui-se nessa situação a produção de radicais livres por células da imunidade inata, onde nos quadros inflamatórios essa produção auxilia na eliminação do agente responsável pela interrupção da homeostase (Barreiros et al., 2006).

Sabe-se que apenas 3% do oxigênio consumido durante o processo de respiração celular é responsável por gerar as espécies reativas capazes de causar danos orgânicos (Ferreira & Abreu, 2007). As produções ininterruptas desses compostos poderiam gerar danos celulares constantes, produzindo a todo o momento efeitos deletérios incompatíveis com o metabolismo celular. Todavia, isso é impedido por mecanismos fisiológicos de anti-oxidação que neutralizam a ação desses compostos, onde ao final são gerados produtos eletronicamente estáveis e, portanto, não deletérios ao metabolismo celular (Bianchi & Antunes, 1999). Quando as capacidades do organismo de neutralizar as ações tóxicas das espécies reativas ultrapassam as defesas antioxidantes inicia-se o estresse oxidativo, o qual pode ser definido como o desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesas antioxidantes (Ferreira & Matsubara, 1997).

Toxicidade das espécies reativas nos sistemas biológicos

O mecanismo de lesão celular atribuído a cada ERO é dependente de sua toxicidade. O peróxido de hidrogênio, por exemplo, é considerado o subproduto da respiração celular com grande potencial deletério, pois apresenta meia vida longa e pode atravessar facilmente as membranas celulares. Além disso, ele pode gerar radicais hidroxilas e, quando na presença de excesso de íons ferro, pode ocorrer ligação com proteínas carreadoras do ferro potencializando em mil vezes seu caráter oxidativo (reação de fenton) (Schneider & Oliveira, 2004).

O radical hidroxila também é considerado uma espécie com alto potencial tóxico para membranas celulares, pois ao se ligar com metais ou outros radicais pode gerar danos deletérios para o metabolismo celular, incluindo mutações do DNA por alterações em bases nitrogenadas, inativar proteínas e enzimas devido a ligação com grupamentos proteicos sulfidrilas e pontes dissulfeto, além de iniciar a oxidação de ácidos graxos em membranas celulares, desenvolvendo a lipoperoxidação, que ocasiona perda da seletividade da membrana comprometendo a função celular (Ferreira & Abreu, 2007).

Os radicais superóxido são considerados como espécies pouco reativas, principalmente quando em soluções aquosas. Entretanto, podem gerar lesões secundárias em sistemas orgânicos, principalmente durante os processos inflamatórios, uma vez que são espécies geradas por monócitos, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos durante a fase de ativação dessas células. Sua forma protonada (radical hidroperoxila) é considerada mais reativa devido a maior toxicidade para membranas celulares (Ferreira & Abreu, 2007). Os mecanismos de lesão celular das ERNS são semelhantes aos danos ocasionados pelas EROS, sendo o óxido nítrico a espécie reativa mais importante, pois esse radical pode se combinar rapidamente com outras espécies de nitrogênio e oxigênio, formando compostos oxidativos que podem alterar a constituição de macromoléculas importantes, como o DNA, proteínas, lipídeos e enzimas (Ferreira & Abreu, 2007, Vasconcelos et al., 2007).

Lipoperoxidação e a participação dos metais Ferro e Cobre nas injúrias celulares

Entre os diversos efeitos deletérios das espécies reativas no organismo a lipoperoxidação e a reação de fenton são os mecanismos que apresentam maiores impactos na injúria celular (Ferreira & Matsubara, 1997, Vasconcelos et al., 2007). A lipoperoxidação é definida como a destruição das moléculas de lipídeos através da quebra de ligações covalentes dos ácidos graxos, o qual ao final do processo acarreta destruição das membranas celulares devido à perda de seletividade na troca iônica e em consequência da liberação de produtos tóxicos das organelas, principalmente dos lisossomos, culminado posteriormente em morte celular (Vasconcelos et al., 2007, Barbosa et al., 2010). Da mesma forma que as espécies reativas do nitrogênio e oxigênio são desejáveis em quadros inflamatórios. A lipoperoxidação também apresenta suas vantagens, uma vez que seus produtos são importantes na formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, porém em excesso o mecanismo pode ser deletério (Ferreira & Matsubara, 1997).

Na presença de íons ferro, os produtos gerados na peroxidação lipídica podem ser rapidamente amplificados, potencializando os danos celulares. Além disso, o ferro em excesso pode participar das reações de fenton. Essas reações ocorrem quando há excesso de íons férricos (Fe^{+++}) os quais são oxidados a íons ferrosos (Fe^{++}) pelas espécies reativas. Na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) podem formar radicais OH^-, os quais são considerados de maior poder tóxico, além de reduzir o íon férrico a ferroso, caracterizando uma reação em cadeia (Barreiros et al., 2006).

Em mecanismos químicos semelhantes, a presença de íons cobre também podem favorecer a formação de reações de haber-weiss que são potencialmente tóxicas (Ferreira & Matsubara, 1997). O ferro e o cobre são metais que apresentam grandes importâncias no mecanismo de lesão celular. Entre eles, o ferro recebe maior atenção, uma vez que está biologicamente mais biodisponível quando comparado ao cobre. As lesões celulares ocasionadas pelo cobre têm sua importância nos quadros de intoxicação por esse metal (Caron et al., 2004, Weigel et al., 2010).

Sistema fisiológico antioxidante

Uma vez que ocorrem mecanismos de injúria celular devido a atuação de espécies reativas, agentes antioxidantes são consumidos para neutralizar a ação dos radicais livres. Por sua vez, esses agentes recebem diferentes classificações de acordo com sua origem.

De acordo com Barbosa et al. (2010), os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos (Tabela 1). Os mecanismos não enzimáticos podem ser divididos em endógenos, quando a produção é realizada *in vivo* ou exógona, também denominados dietéticos, quando a aquisição ocorre por ingestão de alimentos.

Diagnóstico laboratorial do estresse oxidativo

Diversos produtos gerados durante as reações químicas são mensuráveis e utilizados como biomarcadores do estresse oxidativo. Esses marcadores estão disponíveis em uma grande variedade de fluídos biológicos (urina, soro, suor, saliva e até mesmo o ar expirado). Embora a maioria desses métodos diagnósticos não se apliquem na pratica clínica devido à complexidade e custos dos métodos, alguns indicadores indiretos podem ser utilizados com segurança durante a avaliação de pacientes (Vasconcelos et al., 2007, Russo & Bracarense, 2016).

A literatura demonstra a utilização de biomarcadores em humanos, e sua utilização pode ser adaptada para as diversas espécies que utilizem o oxigênio e nitrogênio em seu metabolismo. Em medicina veterinária os estudos ainda se

encontram em fase de desenvolvimento e alguns trabalhos já conseguiram padronizar esses métodos diagnósticos, principalmente para cães e peixes (Curtis, 2013, Russo & Bracarense, 2016).

Tabela 1. Principais componentes enzimáticos e não enzimáticos (dietéticos e endógenos), e mecanismos de ação dos antioxidantes de proteção contra o estresse oxidativo.

Antioxidantes	Mecanismo de Ação Resumido
Enzimáticos[1]	
Superóxido-dismutase (SOD)	$O_2^- + H^+ \rightarrow H_2O_2$
Catalase (CAT)	$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
Glutationa-peroxidase (GSH-Px)	$H_2O_2 \rightarrow H_2O$
Glutationa-redutase (GSH-Rd)	$H_2O_2 \rightarrow H_2O$
Ferreira & Matsubara (1997)	
Não enzimáticos (Dietéticos)[2]	
Vitamina A (Beta Caroteno)	Previne oxidação de lipídeos e DNA.
Vitamina C (Ácido Ascórbico)	Participa como co-fator da Vit. E e selênio, potencializando a ação de proteção contra lipoperoxidação.
Vitamina E (Alfa tocoferol)	Previne a lipoper-oxidação
Cobre, Zinco, Manganês e Selênio	Atuam como co-fatores das enzimas SOD, CAT e GSH (Px e Rd).
Fitoquímicos	Proteção contra lipoper-oxidação e oxidação do DNA.
Ferreira & Abreu (2007)	
Não enzimáticos (Endógenos)[3]	
Coenzima Q_{10}	Translocação de íons H^+ mitocondrial, neutralizando o potencial tóxico do hidrogênio.
Ácido Úrico	Previne oxidação de lipídeos e DNA.
Hemoglobina	Após degradação pela biliverdina redutase protege as células contra danos oxidativos devido a "proteção" do ferro central.
Ceruloplasmina	Oxida o ferro férrico (Fe^{3+}) a Ferro ferroso (F^{2+}).
Transferrina	Transporta o ferro ferroso oxidado pela ceruloplasmina ao fígado.
Vasconcelos et al. (2007)	

Fonte: Adaptado de Barbosa et al. (2010).

Alguns biomarcadores como as espécies reativas do oxigênio e nitrogênio, podem ser avaliados através de técnicas de ressonância paramagnética, entretanto, o alto custo para obtenção dos reagentes e aparelhos torna essa mensuração pouco utilizada na prática clínica (Ferreira & Matsubara, 1997). Os métodos que se adéquam a prática clínica devido à facilidade de acesso aos materiais são as detecções de agentes antioxidantes endógenos e exógenos (Russo & Bracarense, 2016).

Os métodos laboratoriais podem incluir a avaliação do nível de atividade de enzimas antioxidantes ou marcadores diretos da lesão celular. As enzimas antioxidantes comumente avaliadas incluem a SOD, GPx e CAT e podem ser obtidas pelo espectrofotômetro ou cromatografia. Outros biomarcadores, denominados produtos de danos oxidativos, também podem ser mensurados e o principal deles é o malondialdeído, formado ao final dos processos de lipoperoxidação (Barbosa et al., 2010, Russo & Bracarense, 2016). Os marcadores não enzimáticos incluem a dosagem de vitaminas dos complexos E, C e A, avaliação da ceruloplasmina e transferrina séricas, dosagem de ácido úrico, além dos cofatores cobre, zinco, manganês e selênio (Vellosa et al., 2013). A avaliação laboratorial desses biomarcadores é realizada com reagentes obtidos em kits comerciais disponíveis em uma série de fabricantes nacionais e internacionais, apresentando baixo custo acessível à prática clínica (Russo & Bracarense, 2016).

Normalmente nos quadros de estresse oxidativo a mensuração de componentes enzimáticos indicará aumento da atividade sérica das enzimas em virtude da compensação contra a ação tóxica das espécies reativas. Da mesma forma, os marcadores diretos de lesão celular indicarão atividade tóxica quando apresentarem seus valores aumentados (Vellosa et al., 2013).

A mensuração de antioxidantes não enzimáticos torna-se adequada para avaliar a atividade indireta do dano oxidativo. Normalmente, a diminuição desses analitos indicará falha na defesa antioxidante, sendo necessária a intervenção pela suplementação nutricional. Ao lado disso, a dosagem das proteínas de fase aguda ceruloplasmina e ferritina aliadas às dosagens dos metais são importantes painéis bioquímicos que permitem maior exatidão no monitoramento indireto do estresse oxidativo e da prevenção desse quadro (Ferreira & Abreu, 2007). Russo & Bracarense (2016) comentam em sua revisão de literatura que alguns autores consideram que a avaliação da presença de danos oxidativos pode ser realizada pelo perfil da capacidade antioxidante total (TAC), que considera a avaliação de todos os agentes antioxidantes presentes (incluindo agentes enzimáticos e não enzimáticos) por espectrofotometria. Entretanto, outros autores reconhecem que a capacidade antioxidante total pode apresentar resultados falsos, uma vez que em condições de doenças as enzimas antioxidantes nem sempre estarão diminuídas, sendo necessária a avaliação individual de cada agente antioxidante para se determinar o quadro de estresse oxidativo.

Considerações Finais

O estresse oxidativo é uma condição metabólica de difícil diagnóstico, em decorrência da ausência de sinais clínicos específicos. Ainda que não se manifestem clinicamente, o monitoramento de animais enfermos torna-se importante, uma vez que há correlações da injúria celular cumulativa com diversas doenças de caráter crônico-degenerativas.

A falta de padronização de métodos de diagnósticos para os animais domésticos e a escassez de pesquisas em medicina veterinária torna o estresse oxidativo um assunto pouco difundido na clínica médica, o que gera dúvidas em relação à terapêutica dos animais acometidos.

A explanação dos mecanismos fisiopatológicos permite concluir que o monitoramento de animais hospitalizados, especialmente os pacientes em estado crítico, pelos marcadores diretos e indiretos para o diagnóstico precoce da injúria celular é importante para o controle da progressão desse distúrbio. O presente trabalho sugere que em conjunto ao perfil bioquímico de rotina seja incluída a dosagem de antioxidantes, com a finalidade de se obter um painel de check-up que previna a deficiência desses fatores e a evolução para o estresse oxidativo.

Referências Bibliográficas

Almeida, B. F. M. 2013. Estresse oxidativo na leishmaniose visceral canina. *Fisiologia Médica e Cirúrgica.* Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araçatuba, São Paulo.

Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. d. C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R. & Bressan, J. 2010. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição,* 23**,** 629-643.

Barreiros, A. L. B. S., David, J. M. & David, J. P. d. L. 2006. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quimica Nova*, 29**,** 113-123.

Bianchi, M. L. P. & Antunes, L. M. G. 1999. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista Nutrição,* 12**,** 123-30.

Caron, R. S., Barp, J., Mendes, R. H., Fernandes, T. R. G. & Irigoyen, M. C. C. 2004. Marcadores periféricos de estresse oxidativo na intoxocação aguda por ferro: papel protetor da vitamina E. In: Resumos, L. d. (ed.) *Salão de Iniciação Científica.* Porto Alegre.

Cunningham, J. 2011. *Tratado de fisiologia veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Curtis, A. O. 2013. Parâmetro de estresse oxidativo em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose. . *Medicina Veterinária*. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – Rio Grande do Sul.

Descalzo, A. M. & Sancho, A. M. 2008. A review of natural antioxidants and their effects on oxidative status, odor and quality of fresh beef produced in Argentina. *Meat Science*, 79**,** 423-436.

Ferreira, A. L. A. & Matsubara, L. 1997. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 43**,** 61-68.

Ferreira, I. C. F. R. & Abreu, R. 2007. Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. *Bioanálise,* 1**,** 32-39.

Gottlieb, M. G. V., Cruz, I. B. M., Schwanke, C. H. A. & Bodanese, L. C. 2010. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Scientia Medica,* 20**,** 243-249.

Huber, P. C., Almeida, W. P. & Fátima, Â. 2008. Glutationa e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Química Nova,* 31**,** 1170-1179.

Lehninger, N. D. L. 2006. Principios de bioquímica. *São Paulo*.

Russo, C. & Bracarense, A. P. F. R. L. 2016. Oxidative stress in dogs. *Semina: Ciências Agrárias,* 37**,** 1431-1440.

Schneider, C. D. & Oliveira, Á. R. 2004. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte,* 10**,** 308-313.

Silva, A. C. R. A., Almeida, B. F. M., Soeiro, C. S., Ferreira, W. L., Lima, V. M. F. & Ciarlini, P. C. 2013. Estresse oxidativo e aumento da apoptose em neutrófilos de cães com azotemia pré-renal. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia,* 65**,** 163-170.

Silva, C. T. & Jasiulionis, M. G. 2014. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Ciência e Cultura,* 66**,** 38-42.

Vasconcelos, S. M. L., Goulart, M. O. F., Moura, J. B. F., Manfredini, V., Benfato, M. d. S. & Kubota, L. T. 2007. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química Nova,* 30**,** 1323-1338.

Vellosa, J. C. R., Chibinski, P. G., Manente, F. A., Tonin, R. J. & Lima, L. W. 2013. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada,* 34**,** 305-312.

Weigel, R. A., Ortolani, E. L. & Sucupira, M. C. A. 2010. Avaliação do metabolismo oxidativo de ovinos intoxicados por cobre e tratados com tetratiomolibdato associado ou não a vitaminas antioxidantes. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science,* 47**,** 421-428.

Article History:
Received 1 September 2017
Accepted 6 October 2017
Available online 21 November 2017

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.