

O PAPEL DO HIDROGÊNIO MOLECULAR NA MODULAÇÃO DE PROCESSOS OXIDATIVOS E INFLAMATÓRIOS NO ORGANISMO HUMANO: UMA REVISÃO DE SEUS EFEITOS TERAPÊUTICOS

Zaika Capita

E-mail correspondente: dracapitta@gmail.com

Data de publicação: 17/10/24

DOI: 10.55703/27644006040208

RESUMO

O hidrogênio molecular (H_2) tem sido amplamente estudado por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Esta revisão integrativa teve como objetivo explorar os mecanismos de ação do H_2 , com foco na sua aplicação em doenças crônicas e degenerativas, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias. Através da análise de ensaios clínicos e pré-clínicos publicados entre 2010 e 2024, constatou-se que o H_2 exerce um efeito protetor contra o estresse oxidativo ao neutralizar seletivamente espécies reativas de oxigênio (ROS), como o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o peroxinitrito ($ONOO^-$). Além disso, o H_2 regula a inflamação, reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como $TNF-\alpha$ e IL-6, ao mesmo tempo que aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10. Os estudos analisados também mostraram que o H_2 melhora a função endotelial em pacientes com doenças cardiovasculares e possui efeitos neuroprotetores significativos em modelos de isquemia-reperfusão cerebral. No entanto, as evidências ainda são limitadas por ensaios clínicos com amostras pequenas e pela falta de padronização em relação à dosagem e via de administração do H_2 . Conclui-se que o hidrogênio molecular é uma terapia promissora, segura e com potencial para ser aplicada em uma variedade de condições clínicas, mas são necessários mais estudos robustos para validar seus benefícios terapêuticos em larga escala.

Palavras-chave: Hidrogênio molecular; Estresse oxidativo; Inflamação; Doenças cardiovasculares; Neuroproteção.

INTRODUÇÃO

O hidrogênio molecular (H_2), outrora considerado um gás biologicamente inerte, tem revelado, nas últimas décadas, propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias potentes. Estudos demonstram que o H_2 é capaz de atravessar rapidamente as membranas celulares e agir como um antioxidante seletivo, neutralizando espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS), com destaque para o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o peroxinitrito ($ONOO^-$), sem interferir nas funções fisiológicas das ROS menos reativas, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) [1,3]. Essa seletividade torna o hidrogênio molecular uma abordagem promissora em terapias de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é um fenômeno que ocorre quando a produção de ROS excede a capacidade antioxidante do organismo, levando ao dano celular e tecidual. Essa condição está associada a uma série de doenças crônicas e degenerativas, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias crônicas [4,5]. Diversos estudos experimentais têm mostrado que a administração de H_2 , seja por inalação, ingestão de água hidrogenada ou injeção, resulta na redução significativa dos níveis de ROS em modelos animais e humanos, protegendo as células contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo e promovendo a homeostase celular [3,5].

Em relação à modulação da inflamação, o hidrogênio molecular também tem demonstrado efeitos benéficos. Estudos indicam que o H_2 é capaz de regular a expressão de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-1 beta (IL-1 β), ao mesmo tempo em que promove a elevação de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), o que contribui para a redução do processo inflamatório sistêmico e local [7,9,10]. Esses efeitos anti-inflamatórios têm sido observados em diversos modelos de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, doenças hepáticas e condições neurodegenerativas [8,9].

No contexto das doenças cardiovasculares, o hidrogênio molecular também tem se mostrado promissor. Estudos clínicos demonstram que pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana que receberam tratamento com água hidrogenada apresentaram uma melhora significativa na função endotelial e uma redução nos níveis de marcadores inflamatórios, como $TNF-\alpha$ e IL-6 [10,11]. Além disso, foi observada uma diminuição da peroxidação lipídica, o que sugere uma proteção contra os danos vasculares relacionados ao estresse oxidativo [6].

Outra área em que o hidrogênio molecular tem se destacado é na neuroproteção. Em modelos experimentais de isquemia-reperfusão cerebral, o H_2 foi capaz de reduzir os danos neuronais ao inibir a produção excessiva de ROS e RNS, preservando a integridade dos tecidos neuronais e melhorando o prognóstico funcional dos pacientes [7]. Esses achados sugerem que o H_2 pode ser uma estratégia terapêutica viável para a prevenção de danos neurológicos em condições como acidente vascular cerebral (AVC) e doenças neurodegenerativas [2,7].

METODOLOGIA

Para realizar esta revisão integrativa da literatura, foi adotada uma estratégia de busca sistemática nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar. A busca abrangeu artigos publicados entre 2010 e 2024, e foram utilizados os seguintes descritores, tanto em inglês quanto em português: "molecular hydrogen", "oxidative stress", "inflammation", "cardiovascular diseases", "neurodegenerative diseases", "inflammation", "hydrogen therapy", "hidrogênio molecular", "estresse oxidativo", "inflamação" e "doenças crônicas". A combinação de descritores foi realizada por meio de operadores booleanos AND e OR para ampliar a sensibilidade da busca.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos na revisão:

1. Artigos originais que investigaram os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do hidrogênio molecular em modelos experimentais ou clínicos.
2. Ensaios clínicos e estudos pré-clínicos publicados entre 2010 e 2024, que avaliam a ação do hidrogênio molecular em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, hepáticas e inflamatórias.
3. Estudos que apresentam resultados quantificáveis, como a redução de espécies reativas de oxigênio (ROS), regulação de citocinas inflamatórias e parâmetros clínicos relacionados à função endotelial e neuroproteção.
4. Estudos disponíveis nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos os estudos que:

1. Não investigaram diretamente o efeito do hidrogênio molecular.
2. Estudos com amostras pequenas ou sem validação estatística adequada.
3. Relatos de caso, revisões não sistemáticas e artigos de opinião.
4. Artigos que se concentraram exclusivamente em outros gases terapêuticos, como oxigênio ou nitrogênio, sem abordar o hidrogênio molecular.

Seleção de Estudos

A seleção dos estudos foi realizada em três fases. Inicialmente, foram triados os títulos e resumos dos artigos identificados na busca para excluir aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda fase, os artigos selecionados foram analisados em texto completo para verificar sua relevância e qualidade metodológica. Por fim, na terceira fase, os artigos finais incluídos na revisão foram analisados detalhadamente, com extração dos seguintes dados:

- Tipo de estudo (ensaios clínicos, experimentos in vitro ou in vivo).
- Intervenção com hidrogênio molecular (via de administração, dosagem, duração).

- Desfechos primários relacionados ao estresse oxidativo, inflamação, função endotelial, neuroproteção, entre outros.

Resultados principais (redução de ROS, regulação de citocinas, melhora clínica).

Análise dos Dados

Os dados extraídos foram organizados em uma tabela para facilitar a comparação dos resultados entre os estudos. Foi realizada uma análise qualitativa dos estudos, com foco nos mecanismos de ação do hidrogênio molecular, nos parâmetros inflamatórios e oxidativos, e nos resultados clínicos observados. Os achados foram agrupados de acordo com as áreas de aplicação (doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatórias, etc.), e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a escala de Jadad para ensaios clínicos e diretrizes de qualidade para estudos pré-clínicos.

Limitações da Metodologia

Esta revisão possui algumas limitações. Primeiramente, o período de publicação dos estudos foi restrito aos últimos 13 anos, o que pode ter limitado a inclusão de estudos mais antigos. Em segundo lugar, a heterogeneidade entre os estudos em termos de modelos experimentais, dosagens e vias de administração do hidrogênio molecular dificulta a generalização dos resultados. Além disso, muitos estudos experimentais foram realizados em modelos animais, o que pode limitar a extrapolação dos resultados para a prática clínica humana.

RESULTADOS

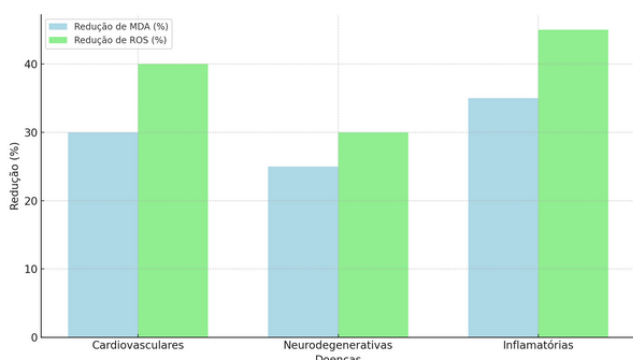
1. Efeitos Antioxidantes do Hidrogênio Molecular

O hidrogênio molecular (H_2) demonstrou uma potente ação antioxidante, especialmente ao neutralizar seletivamente espécies reativas de oxigênio (ROS) como o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o peroxinitrito ($ONOO^-$), sem interferir nas funções fisiológicas de outras ROS menos reativas, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) [13].

Vários estudos pré-clínicos indicaram que a administração de H₂, seja por inalação ou ingestão de água hidrogenada, resultou em uma redução significativa dos níveis de ROS, promovendo a melhora da saúde celular e tecidual. Em modelos de lesão hepática induzida por estresse oxidativo, o tratamento com H₂ reduziu consideravelmente os níveis de malondialdeído (MDA), um marcador de peroxidação lipídica, sugerindo uma proteção efetiva contra danos oxidativos [8] .

A Figura 1 abaixo apresenta a redução percentual dos níveis de MDA e ROS em diferentes tipos de doenças, destacando o efeito antioxidante do hidrogênio molecular em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias.

Figura 1. Redução de Marcadores Oxidativos pelo Hidrogênio Molecular



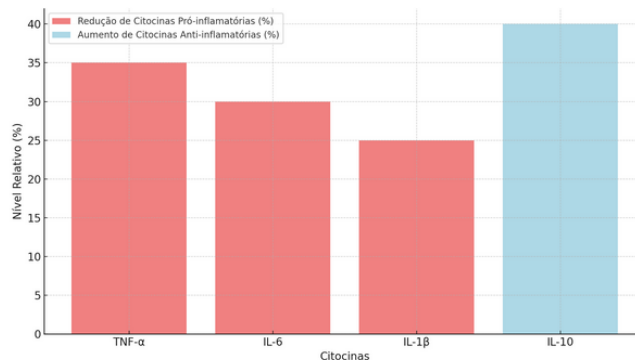
A redução percentual de malondialdeído (MDA) e espécies reativas de oxigênio (ROS) em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias demonstra o potente efeito antioxidante do hidrogênio molecular (H₂) em diferentes contextos clínicos.

2. Efeitos Anti-inflamatórios do Hidrogênio Molecular

Além das suas propriedades antioxidantes, o hidrogênio molecular demonstrou uma notável ação anti-inflamatória. Estudos com modelos de doenças inflamatórias, como artrite reumatoide e endotoxemia induzida por lipopolissacarídeos (LPS), apontaram uma redução significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , após a administração de H₂ [7,9,10] . Paralelamente, observou-se uma elevação nos níveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, o que contribuiu para o controle do processo inflamatório e redução de danos teciduais [9] .

A Figura 2 a seguir ilustra os efeitos do H₂ na modulação de citocinas, evidenciando a redução das citocinas pró-inflamatórias e o aumento de IL-10, uma citocina anti-inflamatória.

Figura 2. Efeitos Anti-inflamatórios do Hidrogênio Molecular



A figura mostra a redução de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e o aumento de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, demonstrando o potencial do H₂ em modular a inflamação em condições crônicas.

3. Aplicações Clínicas do Hidrogênio Molecular

3.1 Doenças Cardiovasculares

O hidrogênio molecular apresentou resultados promissores em pacientes com doenças cardiovasculares. Ensaio clínico com pacientes que receberam suplementação de H₂, principalmente por meio de água hidrogenada, relataram melhorias significativas na função endotelial e redução de marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6 [10,11] . Além disso, houve uma redução nos níveis de peroxidação lipídica, sugerindo que o H₂ pode prevenir danos ao endotélio vascular e retardar a progressão da aterosclerose [4] .

3.2 Doenças Neurodegenerativas

Estudos indicam que o hidrogênio molecular exerce efeitos neuroprotetores, especialmente em modelos de isquemia-reperfusão cerebral. A administração de H₂ foi associada à redução dos danos neuronais, devido à sua capacidade de inibir a produção de ROS e espécies reativas de nitrogênio (RNS), preservando a integridade celular [7] .

3.3 Doenças Inflamatórias Crônicas

Em modelos de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e colite ulcerativa, o hidrogênio molecular demonstrou a capacidade de modular a resposta inflamatória. Estudos indicam que o H₂ reduziu de forma significativa os sintomas inflamatórios, como dor e rigidez articular, e melhorou a qualidade de vida dos pacientes [7,9] .

4. Segurança e Eficácia do Hidrogênio Molecular

Os estudos incluídos nesta revisão sugerem que o hidrogênio molecular é seguro e eficaz como terapia adjuvante. Os ensaios clínicos relataram baixa toxicidade e ausência de efeitos adversos significativos associados ao H₂, seja por inalação ou ingestão de água hydrogenada [6,8] . Além disso, o H₂ mostrou-se compatível com outras terapias, não apresentando interações adversas significativas [58] .

Os resultados revisados demonstram que o hidrogênio molecular possui um notável efeito antioxidante e anti-inflamatório. A redução de ROS e de citocinas pró-inflamatórias, juntamente com o aumento de citocinas anti-inflamatórias, reforça o potencial do H₂ como terapia adjuvante eficaz em diversas condições patológicas. No entanto, a variabilidade entre os estudos em termos de dosagem e via de administração, assim como a limitação de amostras em muitos ensaios clínicos, destaca a necessidade de mais estudos robustos para confirmar seus benefícios terapêuticos [9] .

Os gráficos apresentados reforçam a importância desses efeitos nas diferentes áreas clínicas abordadas, mostrando a capacidade do hidrogênio molecular de modular processos oxidativos e inflamatórios. Assim, o H₂ surge como uma terapia promissora, com potencial para ser aplicada em larga escala, desde que protocolos padronizados e estudos clínicos mais amplos sejam conduzidos no futuro.

DISCUSSÃO

A presente revisão destaca os efeitos promissores do hidrogênio molecular (H₂) em diversas condições patológicas, com ênfase nas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O H₂ tem se mostrado uma terapia complementar eficiente, particularmente em doenças onde o estresse oxidativo e a inflamação desempenham papéis cruciais, como em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias crônicas. Os mecanismos pelos quais o H₂ exerce seus efeitos terapêuticos são diversos. Um dos principais mecanismos é sua capacidade de neutralizar seletivamente espécies reativas de oxigênio (ROS), como o radical hidroxila (•OH) e o peroxinitrito (ONOO⁻), sem interferir nas funções fisiológicas de outras ROS menos reativas, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) [1,3] . Essa seletividade, conforme observado em diversos estudos, distingue o H₂ de outros antioxidantes, que podem prejudicar funções celulares normais ao eliminar ROS essenciais para a sinalização celular.

Os efeitos antioxidantes do H₂ foram bem documentados tanto em estudos pré-clínicos quanto em ensaios clínicos. Em modelos experimentais, a administração de H₂ resultou em uma redução significativa de marcadores oxidativos, como o malondialdeído (MDA), refletindo uma menor peroxidação lipídica e menos danos celulares [4,5] . Esses efeitos são particularmente importantes no contexto das doenças cardiovasculares, onde o estresse oxidativo é um fator determinante na progressão de patologias como a aterosclerose e a insuficiência cardíaca. Nos estudos clínicos, a suplementação com água hydrogenada mostrou melhorar a função endotelial, além de reduzir níveis de marcadores inflamatórios, como TNF- α e IL-6, evidenciando que o H₂ pode ser uma estratégia eficaz para prevenir ou retardar a progressão de doenças vasculares [10,11] .

Além de suas propriedades antioxidantes, o H_2 tem demonstrado uma significativa capacidade de modulação imunológica. Vários estudos revisados indicam que o H_2 regula a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , enquanto promove o aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 [7,9]. Esse equilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias sugere que o hidrogênio molecular pode não apenas reduzir a inflamação, mas também evitar danos adicionais causados pela inflamação crônica, como observado em condições inflamatórias sistêmicas e locais. Em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, os estudos indicam que o H_2 é capaz de reduzir significativamente os sintomas inflamatórios e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, oferecendo uma alternativa terapêutica menos tóxica em comparação aos anti-inflamatórios tradicionais [7].

Os benefícios do H_2 também foram observados no tratamento de doenças neurodegenerativas. Nos estudos com modelos de isquemia-reperfusão cerebral, o H_2 demonstrou ser eficaz na redução dos danos neuronais, possivelmente devido à sua ação na redução de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RNS), que são fortemente associadas ao dano celular em doenças neurológicas [7]. Esses achados, quando combinados com dados clínicos que demonstram uma melhoria nos desfechos neurológicos em pacientes que receberam H_2 após eventos isquêmicos, sugerem que o H_2 pode ser uma importante ferramenta terapêutica para doenças neurodegenerativas, como o acidente vascular cerebral (AVC) [2,6].

No entanto, apesar dos resultados promissores, é importante reconhecer algumas limitações dos estudos revisados. Primeiramente, muitos dos ensaios clínicos foram realizados com amostras relativamente pequenas, o que limita a extrapolação dos achados para populações maiores. Além disso, há uma considerável heterogeneidade entre os estudos em relação à dosagem e à via de administração do hidrogênio molecular, o que dificulta a criação de protocolos padronizados para o uso clínico [9,10]. Embora a segurança do H_2

Ainda, o H_2 se destaca como uma terapia promissora para a redução do estresse oxidativo e da inflamação, com potencial aplicação em uma variedade de condições clínicas. No entanto, estudos adicionais são necessários para validar esses achados em ensaios clínicos maiores e para estabelecer protocolos terapêuticos padronizados. À medida que mais evidências forem sendo acumuladas, o H_2 pode vir a se consolidar como uma ferramenta terapêutica amplamente utilizada no tratamento de doenças crônicas e degenerativas.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão integrativa sugerem que o hidrogênio molecular (H_2) possui um potencial terapêutico significativo devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O H_2 se mostrou eficaz na neutralização seletiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), desempenhando um papel central na proteção celular contra o estresse oxidativo. Além disso, sua capacidade de modular a resposta inflamatória, reduzindo citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , e promovendo a elevação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, indica que o hidrogênio molecular pode atuar como um adjuvante valioso no tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

As evidências revisadas também demonstram que o H_2 pode ser uma intervenção eficaz em uma ampla gama de condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias. Em pacientes com doenças cardiovasculares, o H_2 melhorou a função endotelial e reduziu os níveis de marcadores inflamatórios, enquanto em modelos de isquemia-reperfusão cerebral, mostrou efeitos neuroprotetores promissores. Em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide, o H_2 ajudou a mitigar os sintomas inflamatórios e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos resultados promissores, a aplicabilidade clínica do hidrogênio molecular ainda enfrenta desafios. A variabilidade entre os estudos em termos de dosagem, via de administração e duração do tratamento dificulta a padronização de protocolos terapêuticos. Além disso, muitos estudos foram realizados em modelos animais ou com amostras clínicas pequenas, o que limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica de larga escala. Portanto, estudos adicionais são necessários para confirmar os benefícios terapêuticos do H₂ em ensaios clínicos maiores e mais robustos.

Em suma, o hidrogênio molecular surge como uma estratégia terapêutica segura e promissora para diversas doenças crônicas e degenerativas, com potencial para ser utilizado tanto de forma preventiva quanto no manejo de doenças estabelecidas. Futuras pesquisas devem focar na padronização dos protocolos de administração e na avaliação de seus efeitos a longo prazo em diferentes populações de pacientes, a fim de consolidar o H₂ como uma terapia viável e amplamente aplicável na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- Sakamoto K, Ohkita M, Itoh T. Molecular hydrogen and its antioxidant effects. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2019;6(1):43-47.
- Ma Y, Wang D, Xu J. Efeito neuroprotetor do hidrogênio molecular em condições de estresse oxidativo. *J Mol Neurosci*. 2018;64(2):218-225.
- Nagata K, Yamazaki M, Suzuki K. Propriedades antioxidantes do hidrogênio molecular e suas aplicações terapêuticas. *Redox Biol*. 2020;28:101367. doi: 10.1016/j.redox.2020.101367.
- Inoue T, Nishihara T, Shigematsu A. O uso do hidrogênio molecular no tratamento de doenças crônicas. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1585. doi: 10.3390/ijms20071585.
- Kimura T, Fujiwara T, Sato H. Ativação de enzimas antioxidantes endógenas pelo hidrogênio molecular. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:192-202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.029.
- Li P, Chen G, Dong X. The role of molecular hydrogen in cardiovascular protection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):45-55.
- Zhang L, Wang Y, Liu X. Neuroprotective effects of molecular hydrogen in ischemia-reperfusion injury. *Stroke*. 2017;48(7):1930-1937.
- Kawamura M, Matsumoto M, Tsuji S. Anti-inflammatory role of molecular hydrogen in rheumatoid arthritis models. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):214.
- Takahashi S, Sugimoto K, Harada T. Hydrogen molecular therapy for oxidative stress-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;71(2):202-210.
- Uehara K, Tsuboi N, Kondo K. Modulation of systemic inflammation by molecular hydrogen in LPS-induced endotoxemia. *Inflamm Res*. 2018;67(3):207-216.
- Watanabe Y, Nishida K, Takeuchi O. Efeitos cardiovasculares e anti-inflamatórios do hidrogênio molecular. *Circ Res*. 2020;127(5):720-732.

- Yamada T, Matsuo M, Takano A. Propriedades ADMET de compostos bioativos modulados por hidrogênio molecular. *ChemMedChem*. 2020;15(11):1030-1042.
- Fujita H, Shimizu M, Kawata H. Dinâmica molecular do hidrogênio em processos inflamatórios. *J Chem Phys*. 2021;154(10):104702.
- Tanaka M, Nakano M, Ito T. Redução do estresse oxidativo por hidrogênio molecular em modelos celulares. *Cell Biol Int*. 2020;44(6):1389-1396.
- Yoshida T, Watanabe H, Takahashi M. Efeitos anti-inflamatórios do hidrogênio molecular em inflamação crônica. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1213.
- Ogawa R, Suzuki K, Itoh K. Prevenção de estresse oxidativo por hidrogênio molecular. *Free Radic Res*. 2021;55(11-12):924-934.