REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

ESTRESSE OXIDATIVO, MORTE CELULAR E DISFUNÇÃO ORGÂNICA NO PACIENTE CRÍTICO: MECANISMOS E ESTRATÉGIAS ANTIOXIDANTES — UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

OXIDATIVE STRESS, CELL DEATH AND ORGAN DYSFUNCTION IN THE CRITICALLY ILL PATIENT: MECHANISMS AND ANTIOXIDANT STRATEGIES — A SYSTEMATIC REVIEW

Ciências da Saúde • 10/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794138652

Cleiton Mendes Honorato Sousa[1]

Quezia Francisca Santos Lopes[2]

Íris Yasmin de Lima Bernardo[3]

Thaís Oran Mathias Castro[4]

Larissa Rodrigues da Silva[5]

Saroni Nhari Sapará Marques[6]

RESUMO

O estresse oxidativo é um mecanismo central na lesão celular e na disfunção de múltiplos órgãos do paciente crítico, sobretudo na sepse. Este estudo teve como objetivo sintetizar as evidências de revisões publicadas entre 2021 e 2026 sobre os mecanismos do estresse oxidativo e da morte celular na disfunção orgânica do paciente crítico e sobre as estratégias antioxidantes de intervenção. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida segundo a declaração PRISMA 2020, com busca na base PubMed/MEDLINE em outubro de 2026, combinando descritores MeSH e termos livres e aplicando filtros de período (2021–2026), texto completo gratuito e tipo de publicação (revisão, revisão sistemática e metanálise). Foram identificados 140 registros; destes, 115 foram excluídos na triagem por título, 25 foram considerados elegíveis e 14 compuseram a síntese. Os estudos convergem ao situar o desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes, a disfunção mitocondrial e as vias de morte celular, como a ferroptose, no centro da disfunção orgânica da sepse. As defesas antioxidantes endógenas, como a glutationa, mostram-se depletadas e com potencial prognóstico. Entre as estratégias antioxidantes, a monoterapia obteve resultados decepcionantes, enquanto combinações de antioxidantes e a modulação nutricional e metabólica reúnem maior racionalidade, ainda sem confirmação clínica definitiva. Conclui-se que o controle do dano oxidativo no paciente crítico depende da compreensão dos mecanismos de morte celular e de estratégias antioxidantes combinadas, cuja eficácia precisa ser confirmada em ensaios clínicos.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; Antioxidantes; Morte celular; Insuficiência de múltiplos órgãos; Cuidados críticos.

ABSTRACT

Oxidative stress is a central mechanism of cell injury and multiple organ dysfunction in the critically ill patient, especially in sepsis. This study aimed to synthesise the evidence from reviews published between 2021 and 2026 on the mechanisms of oxidative stress and cell death in the organ dysfunction of the critically ill and on antioxidant intervention strategies. This is a systematic review conducted according to the PRISMA 2020 statement, with a search of PubMed/MEDLINE in October 2026, combining MeSH descriptors and free-text terms and applying filters for period (2021–2026), free full text and publication type (review, systematic review and meta-analysis). A total of 140 records were identified; of these, 115 were excluded by title screening, 25 were considered eligible and 14 were included in the synthesis. The studies agree in placing the imbalance between reactive oxygen species and antioxidant defences, mitochondrial dysfunction and cell death pathways such as ferroptosis at the centre of sepsis-related organ dysfunction. Endogenous antioxidant defences, such as glutathione, are depleted and have prognostic potential. Among antioxidant strategies, monotherapy has yielded disappointing results, whereas combinations of antioxidants and nutritional and metabolic modulation gather greater rationale, still without definitive clinical confirmation. The control of oxidative damage in the critically ill depends on understanding cell death mechanisms and on combined antioxidant strategies, whose efficacy must be confirmed in clinical trials.

Keywords: Oxidative stress; Antioxidants; Cell death; Multiple organ failure; Critical care.

1. INTRODUÇÃO

A disfunção de múltiplos órgãos é a principal causa de morte no paciente crítico e envolve a falência de dois ou mais sistemas após agressões graves, como a infecção e o trauma, impulsionada pela interação entre inflamação, morte celular e produção de espécies reativas de oxigênio (Xu et al., 2026). O estresse oxidativo ocupa, nesse processo, posição central.

Na sepse, esse desequilíbrio articula-se à disfunção mitocondrial. A lesão mitocondrial, gerada por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e por falhas da mitofagia, amplifica a inflamação e contribui para a disfunção orgânica, o que torna a qualidade mitocondrial um alvo terapêutico promissor em modelos pré-clínicos (Hu et al., 2024). O dano oxidativo, portanto, não é apenas consequência, mas também motor da progressão da doença.

Apesar da relevância do tema, as intervenções antioxidantes ainda carecem de confirmação clínica. A disfunção orgânica da sepse decorre de processos entrelaçados — inflamação, estresse oxidativo e comprometimento mitocondrial —, e a pesquisa terapêutica tem se deslocado dos agentes anti-inflamatórios e antioxidantes para a regulação do metabolismo energético e da microbiota (Srdić et al., 2024). Esse cenário justifica uma síntese das evidências disponíveis.

Diante disso, compreender os mecanismos do estresse oxidativo e da morte celular na disfunção orgânica e avaliar as estratégias antioxidantes de intervenção torna-se essencial para orientar a pesquisa e o cuidado ao paciente crítico. Assim, o objetivo deste estudo foi sintetizar, por meio de uma revisão sistemática, as evidências de revisões, revisões sistemáticas e metanálises publicadas entre 2021 e 2026 sobre esses mecanismos e sobre as estratégias antioxidantes no paciente crítico.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida e relatada segundo as recomendações da declaração PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A pergunta norteadora buscou identificar o que as revisões publicadas entre 2021 e 2026 apontam sobre os mecanismos do estresse oxidativo e da morte celular na disfunção orgânica do paciente crítico e sobre as estratégias antioxidantes de intervenção. A estratégia foi construída segundo os componentes exposição (estresse oxidativo e antioxidantes), desfecho (morte celular e disfunção orgânica) e contexto (paciente crítico e sepse). O protocolo não foi registrado previamente em plataforma pública.

2.2. Fonte de Dados e Estratégia de Busca

A busca foi realizada na base PubMed/MEDLINE em 8 de outubro de 2026. Foram combinados descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e termos livres em título e resumo ([tiab]), articulados pelos operadores booleanos OR (dentro de cada conceito) e AND (entre conceitos), conforme o Quadro 1. Foram aplicados os filtros de período (2021–2026), texto completo gratuito e tipo de publicação (revisão, revisão sistemática e metanálise).

Quadro 1. Estratégia de busca utilizada na base PubMed

```
#1 ("Oxidative Stress"[Mesh] OR "oxidative stress"[tiab]
   OR "Reactive Oxygen Species"[Mesh] OR "reactive oxygen species"[tiab]
   OR "free radicals"[tiab] OR "Lipid Peroxidation"[Mesh]
    OR "Antioxidants"[Mesh] OR antioxidant*[tiab])
AND
```

#2 ("Cell Death"[Mesh] OR "Apoptosis"[Mesh] OR "cell injury"[tiab]
OR "cellular damage"[tiab] OR "cell damage"[tiab]
OR "Multiple Organ Failure"[Mesh] OR "organ dysfunction"[tiab])
AND
#3 ("Critical Illness"[Mesh] OR "critically ill"[tiab]
OR "Intensive Care Units"[Mesh] OR "intensive care"[tiab]
OR ICU[tiab] OR "Sepsis"[Mesh] OR sepsis[tiab]
OR "Critical Care Nursing"[Mesh])
Filtros: 2021–2026; Free full text; Review; Systematic Review; Meta-Analysis

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

2.3. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos do tipo revisão (narrativa, de escopo ou integrativa), revisão sistemática ou metanálise, publicados entre 2021 e 2026, que tivessem como objeto central o estresse oxidativo, a morte celular ou as estratégias antioxidantes no contexto da disfunção orgânica do paciente crítico ou da sepse, em pelo menos um dos eixos: mecanismos do estresse oxidativo e da morte celular; defesas e marcadores antioxidantes; ou estratégias antioxidantes e de suporte.

Foram excluídos, em cinco categorias: (A) estudos focados na disfunção de um órgão ou tecido específico (rim, coração, pulmão, fígado, cérebro ou endotélio) com abordagem órgão-específica; (B) estudos de mecanismos moleculares e celulares de morte celular e de vias de sinalização, sem desfecho clínico aplicável; (C) estudos sobre compostos isolados, produtos naturais, medicina tradicional e nanomateriais; (D) estudos sobre fármacos e anestésicos específicos; e (E) estudos restritos a populações ou contextos particulares, como idosos, pediatria, covid-19 e radiação.

2.4. Seleção dos Estudos e Extração dos Dados

A busca retornou 140 registros, todos exportados em formato de resumo e triados pela leitura dos títulos, por um revisor, segundo os critérios de elegibilidade. Na triagem, 115 registros foram excluídos e 25 foram considerados elegíveis. Em seguida, buscou-se o resumo de cada estudo elegível em bases de acesso aberto e nos sites das editoras. Catorze estudos tiveram o resumo recuperado e compuseram a síntese; 11 não puderam ser recuperados por restrição de acesso automatizado ou indisponibilidade da página no momento da coleta. O fluxo de seleção está na Tabela 1, os motivos de exclusão na Tabela 2 e a decisão sobre cada um dos 140 registros no Apêndice A.

Tabela 1. Fluxo de identificação e seleção dos estudos (PRISMA 2020)

Etapa	**n**
Identificação: registros recuperados no PubMed/MEDLINE	140
Triagem: registros triados por título	140
Triagem: registros excluídos	115
Elegibilidade: estudos buscados para recuperação do resumo	25
Elegibilidade: estudos não recuperados	11
Inclusão: estudos incluídos na síntese	14

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Tabela 2. Motivos de exclusão na triagem por título

Motivo de exclusão	**n**

A – Disfunção de um órgão ou tecido específico, em abordagem órgão-específica	41
B – Mecanismos moleculares e celulares de morte celular e de sinalização	33
C – Compostos isolados, produtos naturais, medicina tradicional e nanomateriais	32
D – Fármacos e anestésicos específicos	5
E – Populações ou contextos particulares (idosos, pediatria, covid-19, radiação)	4
Total	115

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

De cada estudo incluído foram extraídos autoria, ano, tipo de estudo, periódico e eixo temático. Os achados foram analisados por síntese narrativa e organizados em três categorias: mecanismos do estresse oxidativo e da morte celular; defesas e marcadores antioxidantes; e estratégias antioxidantes e de suporte. A fundamentação teórica utilizou citações indiretas, com paráfrase das ideias dos autores a partir dos resumos dos estudos, no sistema autor-data da ABNT NBR 10520:2023.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 14 estudos incluídos foram publicados entre 2022 e 2026. Predominaram as revisões narrativas (treze), seguidas de uma revisão sistemática. O Quadro 2 apresenta a caracterização dos estudos.

Quadro 2. Caracterização dos estudos incluídos

Autoria (ano)	Tipo de estudo	Periódico	Eixo temático
Patterson et al. (2022)	Revisão narrativa	Frontiers in Medicine	Mecanismos
Abelli et al. (2022)	Revisão narrativa	Biomedicines	Estratégias antioxidantes
Wald et al. (2022)	Revisão narrativa	Pediatric Research	Estratégias antioxidantes
Hu et al. (2024)	Revisão narrativa	Critical Care	Mecanismos
Srdić et al. (2024)	Revisão narrativa	Int. J. of Molecular Sciences	Mecanismos
Sahoo et al. (2024)	Revisão narrativa	Front. Cell. Infect. Microbiology	Defesas antioxidantes
Tan et al. (2024)	Revisão narrativa	Frontiers in Immunology	Mecanismos
Miao et al. (2024)	Revisão narrativa	Frontiers in Nutrition	Estratégias antioxidantes
Rousseau; Martindale (2024)	Revisão narrativa	Annals of Intensive Care	Estratégias antioxidantes
Yang et al. (2025)	Revisão sistemática	BMC Infectious Diseases	Estratégias antioxidantes
Lee et al. (2025)	Revisão narrativa	Antioxidants	Estratégias antioxidantes
Gomar et al. (2025)	Revisão narrativa	Antioxidants	Defesas antioxidantes
Sieminski et al. (2023)	Revisão narrativa	Antioxidants	Estratégias antioxidantes

Xu et al. (2026)	Revisão narrativa	Signal Transduct. Target. Ther.	Mecanismos

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

3.1. Mecanismos do Estresse Oxidativo e da Morte Celular

A disfunção de múltiplos órgãos resulta da interação entre inflamação, morte celular e produção de espécies reativas de oxigênio, e mantém elevada mortalidade mesmo com o tratamento de suporte atual (Xu et al., 2026). O estresse oxidativo é, nesse conjunto, um eixo articulador.

A mitocôndria ocupa papel central nesse processo. Na sepse, a lesão mitocondrial, produzida por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e por falhas da mitofagia, amplifica a inflamação por vias de reconhecimento imune e contribui para a disfunção orgânica (Hu et al., 2024). Por isso, a pesquisa terapêutica tem migrado dos agentes anti-inflamatórios e antioxidantes para a regulação do metabolismo energético e da microbiota (Srdić et al., 2024).

Entre as formas de morte celular, a ferroptose ganhou destaque no paciente crítico. Trata-se de uma morte celular dependente de ferro que contribui para a lesão tecidual e a inflamação na isquemia-reperfusão e na sepse, e fármacos dirigidos às proteínas relacionadas podem atenuar o estresse oxidativo em vários órgãos (Tan et al., 2024). A lesão não se restringe ao interior das células: em condições graves, a degradação do glicocálice endotelial expõe a parede vascular a células imunes e agentes nocivos, o que gera disfunção endotelial, edema e trombose (Patterson et al., 2022).

Esses eventos não ocorrem de forma isolada, mas se retroalimentam. A disfunção mitocondrial, ao intensificar a produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, favorece a peroxidação lipídica que sustenta a ferroptose, enquanto a morte celular resultante libera padrões moleculares que reativam a resposta inflamatória, de modo que inflamação, dano oxidativo e colapso energético se amplificam mutuamente (Hu et al., 2024; Tan et al., 2024). Essa natureza circular ajuda a explicar por que a disfunção orgânica, uma vez instalada, tende a progredir mesmo depois do controle do fator que a desencadeou.

No compartimento vascular, a lesão oxidativa compromete a interface entre o sangue e os tecidos. A degradação do glicocálice endotelial, ao expor a parede vascular a células imunes e a agentes nocivos, precede e acompanha a disfunção endotelial, o edema e a trombose que caracterizam a falência microcirculatória do paciente grave (Patterson et al., 2022). Como a oferta de oxigênio aos tecidos depende dessa microcirculação, o dano endotelial fecha o elo entre o estresse oxidativo molecular e a hipóxia tecidual que mantém a disfunção de múltiplos órgãos (Xu et al., 2026).

A expressão do dano é também órgão-dependente. A síndrome de disfunção de múltiplos órgãos envolve a falência sequencial ou simultânea de sistemas como o pulmão, o fígado, o rim e o coração, cada qual com particular suscetibilidade ao estresse oxidativo e às vias de morte celular, de modo que o quadro clínico se mostra heterogêneo apesar de um mecanismo comum (Xu et al., 2026). Essa heterogeneidade impõe que as estratégias de proteção considerem tanto o processo redox geral quanto as especificidades de cada órgão acometido, o que se observa também no caráter

transversal da ferroptose, descrita em contextos de isquemia-reperfusão e de sepse em diferentes tecidos (Tan et al., 2024).

3.2. Defesas e Marcadores Antioxidantes

A gravidade do dano oxidativo reflete o esgotamento das defesas antioxidantes. Na sepse, a perda de glutationa, um antioxidante-chave envolvido na regulação imune, na barreira endotelial e no metabolismo energético mitocondrial, associa-se à falência orgânica e ao óbito, o que a torna possível marcador prognóstico e alvo terapêutico (Gomar et al., 2025).

Essa depleção integra um quadro mais amplo de desequilíbrio redox. A lesão orgânica da sepse decorre não apenas do excesso de inflamação, mas também da sobrecarga de espécies reativas de oxigênio e do esgotamento das defesas antioxidantes, o que fundamenta o uso de antioxidantes como terapia adjuvante à reposição volêmica e aos antibióticos (Sahoo et al., 2024). O reconhecimento desse desequilíbrio orienta as estratégias de intervenção.

A depleção da glutationa interessa não apenas como mecanismo, mas também como informação clínica. Por correlacionar-se com a falência orgânica e com o óbito na sepse, a glutationa reúne atributos de um marcador prognóstico e, ao mesmo tempo, de um alvo terapêutico, o que a situa no centro das propostas de monitorização redox do paciente crítico (Gomar et al., 2025). A dificuldade está em transpor essa medida da bancada para a beira do leito, dada a instabilidade dos metabólitos redox e a ausência de ensaios padronizados de uso rotineiro.

A leitura conjunta das defesas e dos marcadores sugere que o alvo terapêutico não é suprimir as espécies reativas de oxigênio, que também cumprem funções de sinalização, mas restaurar o equilíbrio redox. O emprego de antioxidantes como terapia adjuvante à reposição volêmica e aos antibióticos parte justamente dessa premissa, ao buscar conter a sobrecarga oxidativa sem abolir as funções fisiológicas dessas moléculas (Sahoo et al., 2024).

O comprometimento das defesas, ademais, não se limita à glutationa. O sistema antioxidante depende também de enzimas e de cofatores cuja atividade pode ser recuperada pela correção de deficiências, como a de selênio, elemento essencial à função das selenoproteínas, com maior benefício nos pacientes gravemente deficientes (Lee et al., 2025). A avaliação do estado antioxidante do paciente crítico tende, por isso, a ser multidimensional, pois combina marcadores do dano oxidativo já instalado com indicadores da capacidade de defesa ainda remanescente (Gomar et al., 2025).

3.3. Estratégias Antioxidantes e de Suporte

As tentativas de intervenção com um único antioxidante produziram resultados decepcionantes. Diante disso, propõe-se que a combinação de antioxidantes, como a vitamina C, a N-acetilcisteína e o selênio, possa atuar de forma sinérgica como adjuvante do tratamento padrão, embora ainda sejam necessárias mais pesquisas (Abelli et al., 2022).

Entre os antioxidantes isolados, alguns reúnem racionalidade específica. O selênio sustenta as defesas antioxidantes por meio de selenoproteínas, e a sua suplementação pode restaurar a atividade

enzimática e reduzir o estresse oxidativo, com maior benefício nos pacientes gravemente deficientes, ainda que o efeito sobre a mortalidade varie entre os ensaios (Lee et al., 2025). As vitaminas C, B1 e D também têm sido estudadas, com redução da disfunção orgânica em pequenos ensaios de vitamina C isolada, mas sem diferença clínica quando combinada à tiamina e à hidrocortisona (Wald et al., 2022).

A modulação nutricional e metabólica amplia esse leque de estratégias. Os micronutrientes antioxidantes figuram entre as opções mais promissoras na terapia nutricional do paciente crítico, ao lado dos ácidos graxos n-3 e da vitamina D, embora as melhores doses, o momento e a via de administração ainda sejam incertos (Rousseau; Martindale, 2024). A dieta cetogênica é investigada na fraqueza adquirida na sepse, por melhorar o metabolismo energético e reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, com benefícios ainda controversos (Miao et al., 2024).

Também se investigam estratégias dirigidas a órgãos-alvo e ao esforço físico. A melatonina, por suas propriedades de varredura de radicais livres e anti-inflamatórias, é proposta como neuroprotetora na encefalopatia associada à sepse, com base em dados pré-clínicos e clínicos iniciais (Sieminski et al., 2023). Em revisão sistemática de 17 estudos em animais, o exercício melhorou a condição geral e a lesão de órgãos como pulmão, fígado, rim e coração, com aumento da sobrevida e redução de marcadores de estresse oxidativo (Yang et al., 2025).

O contraste entre a racionalidade mecanística e os resultados clínicos é o traço mais marcante deste eixo. A expectativa de que a reposição de um único antioxidante corrigisse o desequilíbrio redox

não se confirmou, o que motivou a proposta de combinações, como a de vitamina C, N-acetilcisteína e selênio, capazes de atuar em pontos distintos da cascata oxidativa (Abelli et al., 2022). O caso da vitamina C é ilustrativo: isolada, reduziu a disfunção orgânica em pequenos ensaios, mas, combinada à tiamina e à hidrocortisona, não produziu diferença clínica relevante (Wald et al., 2022).

Mesmo entre as estratégias mais promissoras, persistem as mesmas lacunas. Os micronutrientes antioxidantes, os ácidos graxos n-3 e a vitamina D figuram entre as opções da terapia nutricional do paciente crítico, porém as doses ideais, o momento e a via de administração permanecem incertos (Rousseau; Martindale, 2024). Essa incerteza quanto ao quando e ao quanto, mais do que quanto ao quê, ajuda a explicar a heterogeneidade dos resultados e reaparece em intervenções tão distintas quanto a suplementação de selênio nos pacientes gravemente deficientes (Lee et al., 2025) e a dieta cetogênica na fraqueza adquirida na sepse (Miao et al., 2024).

Por fim, parte expressiva das evidências ainda provém de modelos pré-clínicos. O efeito protetor do exercício sobre a lesão de órgãos e a sobrevida foi demonstrado em revisão sistemática de estudos em animais (Yang et al., 2025), e o papel neuroprotetor da melatonina na encefalopatia associada à sepse apoia-se sobretudo em dados pré-clínicos e em ensaios clínicos iniciais (Sieminski et al., 2023). O desafio, comum a essas abordagens, é reproduzir em ensaios clínicos de maior porte os benefícios observados no laboratório.

Para além dos agentes isolados e combinados, ganham espaço as abordagens que atuam sobre o metabolismo. A regulação do metabolismo energético e da microbiota desponta como direção emergente da pesquisa, em substituição parcial ao foco exclusivo

em agentes anti-inflamatórios e antioxidantes (Srdić et al., 2024). O ponto comum a essas estratégias é tratar o estresse oxidativo não como alvo isolado, mas como manifestação de um desarranjo metabólico mais amplo, cuja correção exigiria intervenções sustentadas ao longo das diferentes fases da doença crítica.

3.4. Síntese Integrada dos Eixos

A leitura articulada dos três eixos revela uma mesma lógica subjacente. Os mecanismos descritos no primeiro eixo, como a disfunção mitocondrial, a ferroptose e a degradação do glicocálice, convergem para o esgotamento das defesas antioxidantes analisado no segundo, e é esse desequilíbrio redox instalado que as estratégias do terceiro eixo procuram reverter (Xu et al., 2026; Gomar et al., 2025; Sahoo et al., 2024). Mecanismo, marcador e intervenção são, assim, faces de um mesmo processo, e não compartimentos independentes.

Essa integração tem consequência prática. Se o dano oxidativo resulta de múltiplas vias que se retroalimentam, é compreensível que intervenções dirigidas a um único ponto tenham alcance limitado e que as abordagens combinadas e individualizadas reúnam maior plausibilidade (Abelli et al., 2022; Rousseau; Martindale, 2024). A síntese dos eixos sugere, portanto, que o progresso terapêutico depende menos da descoberta de um antioxidante isolado do que da modulação coordenada do estado redox.

Essa convergência ajuda a compreender o descompasso entre o avanço do conhecimento mecanístico e a escassez de intervenções consolidadas. À medida que os mecanismos foram mais bem

caracterizados, a própria pesquisa terapêutica deslocou o foco dos agentes anti-inflamatórios e antioxidantes isolados para a regulação do metabolismo energético e da microbiota (Srdić et al., 2024), e passou a valorizar a preservação da qualidade mitocondrial como alvo (Hu et al., 2024). O amadurecimento do campo manifesta-se, assim, menos na multiplicação de novos antioxidantes e mais na mudança de perspectiva sobre onde e quando intervir.

3.5. Implicações para a Prática Clínica e para a Pesquisa

No plano assistencial, os achados reforçam o cuidado de suporte voltado à proteção da microcirculação e da função mitocondrial, bem como a identificação dos pacientes com maior depleção antioxidante, nos quais a correção de deficiências específicas, como a de selênio, tende a oferecer maior benefício (Lee et al., 2025; Gomar et al., 2025). A monitorização do estado redox, ainda que incipiente, aponta para um cuidado mais individualizado do que a administração indiscriminada de antioxidantes.

No plano da pesquisa, as evidências convergem para a necessidade de ensaios clínicos que definam doses, momento e via de administração, estratifiquem os pacientes por marcadores redox e testem combinações de antioxidantes em vez de agentes isolados (Abelli et al., 2022; Rousseau; Martindale, 2024). A transposição dos resultados pré-clínicos, como os observados com o exercício e a melatonina, para desfechos clínicos robustos constitui a principal agenda do campo (Yang et al., 2025; Sieminski et al., 2023).

Há ainda implicações de ordem metodológica. A heterogeneidade dos desfechos relatados e a variação nas doses, nos momentos e nas vias de administração dificultam a comparação entre os estudos e a

construção de sínteses quantitativas, o que recomenda a padronização de protocolos e de desfechos nas investigações futuras (Rousseau; Martindale, 2024; Wald et al., 2022). A combinação de marcadores de dano e de capacidade antioxidante, aliada à caracterização dos mecanismos de morte celular predominantes em cada paciente, pode oferecer uma base mais sólida para a seleção e a avaliação das intervenções (Gomar et al., 2025; Tan et al., 2024).

3.6. Limitações

Este estudo apresenta limitações. A busca restringiu-se a uma única base de dados; a triagem foi feita por um único revisor, pela leitura de títulos; o protocolo não foi registrado previamente; e não houve avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Além disso, 11 dos 25 estudos elegíveis não puderam ser recuperados, e a síntese baseou-se nos resumos, o que limita a profundidade da análise de cada estudo. Predominaram revisões narrativas e grande parte das evidências terapêuticas provém de modelos animais e de ensaios de pequeno porte, de menor nível de evidência. Recomenda-se, em etapas futuras, registrar o protocolo no PROSPERO, ampliar a busca para Embase, Scopus e LILACS/BVS, realizar a seleção por pares com leitura de texto completo e aplicar instrumentos de avaliação da qualidade, como o AMSTAR 2.

Convém, ainda, ponderar o alcance dessas limitações sobre a interpretação dos achados. Como a maior parte das evidências terapêuticas provém de revisões narrativas e de estudos pré-clínicos, as convergências aqui descritas devem ser lidas como hipóteses bem fundamentadas, e não como recomendações de conduta. O predomínio de estudos sobre a sepse, embora coerente com o peso dessa condição na disfunção orgânica do paciente crítico, também

restringe a generalização dos resultados para outras causas de doença grave, como o trauma e o grande queimado, nos quais o estresse oxidativo igualmente participa. Esse recorte, mais do que invalidar a síntese, delimita o terreno em que suas conclusões se aplicam com maior segurança.

4. CONCLUSÃO

A literatura revisada confirma o estresse oxidativo como mecanismo central da lesão celular e da disfunção de múltiplos órgãos no paciente crítico, articulado à disfunção mitocondrial, às vias de morte celular, como a ferroptose, e à degradação do glicocálice endotelial. As defesas antioxidantes endógenas, em especial a glutationa, mostram-se depletadas e com potencial valor prognóstico.

No plano terapêutico, as evidências indicam que a monoterapia antioxidante tem alcance limitado, enquanto as combinações de antioxidantes, a suplementação dirigida a deficiências específicas, como a de selênio, e a modulação nutricional e metabólica reúnem maior racionalidade. Esses achados ainda carecem, contudo, de confirmação em ensaios clínicos de maior porte, já que boa parte das evidências provém de modelos pré-clínicos.

Cabe ressaltar que a força desta síntese está na convergência entre estudos de origens e desenhos distintos em torno de um mesmo entendimento do dano oxidativo, ao passo que suas limitações decorrem sobretudo do predomínio de revisões narrativas e de evidências pré-clínicas. Essa combinação recomenda cautela na aplicação clínica imediata, mas também delimita com clareza as prioridades de investigação.

Conclui-se que o enfrentamento do dano oxidativo no paciente crítico depende da compreensão integrada dos mecanismos de estresse oxidativo e de morte celular e do desenvolvimento de estratégias antioxidantes combinadas, individualizadas e testadas em ensaios clínicos robustos, com atenção ao momento e à via de administração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELLI, J. et al. Potential antioxidant multitherapy against complications occurring in sepsis. **Biomedicines,** v. 10, n. 12, art. 3088, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10123088.

GOMAR, S. et al. Current insights into glutathione depletion in adult septic patients. **Antioxidants,** v. 14, n. 9, art. 1033, 2025. DOI: 10.3390/antiox14091033.

HU, D. et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives. **Critical Care,** v. 28, n. 1, art. 292, 2024. DOI: 10.1186/s13054-024-05069-w.

LEE, J. G.; JANG, J. Y.; BAIK, S. M. Selenium as an antioxidant: roles and clinical applications in critically ill and trauma patients — a narrative review. **Antioxidants,** v. 14, n. 3, art. 294, 2025. DOI: 10.3390/antiox14030294.

MIAO, Y. et al. Ketogenic diet in treating sepsis-related acquired weakness: is it friend or foe? **Frontiers in Nutrition,** v. 11, art. 1484856, 2024. DOI: 10.3389/fnut.2024.1484856.

PATTERSON, E. K.; CEPINSKAS, G.; FRASER, D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury. **Frontiers in**

Medicine, v. 9, art. 898592, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592.

ROUSSEAU, A. F.; MARTINDALE, R. Nutritional and metabolic modulation of inflammation in critically ill patients: a narrative review of rationale, evidence and grey areas. **Annals of Intensive Care,** v. 14, n. 1, art. 121, 2024. DOI: 10.1186/s13613-024-01350-x.

SAHOO, D. K. et al. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,** v. 14, art. 1348713, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1348713.

SIEMINSKI, M. et al. Potential neuroprotective role of melatonin in sepsis-associated encephalopathy due to its scavenging and anti-oxidative properties. **Antioxidants,** v. 12, n. 9, art. 1786, 2023. DOI: 10.3390/antiox12091786.

SRDIĆ, T. et al. From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 25, n. 14, art. 7770, 2024. DOI: 10.3390/ijms25147770.

TAN, R. et al. Deciphering ferroptosis in critical care: mechanisms, consequences, and therapeutic opportunities. **Frontiers in Immunology,** v. 15, art. 1511015, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1511015.

WALD, E. L. et al. Vitamin therapy in sepsis. **Pediatric Research,** v. 91, n. 2, p. 328-336, 2022. DOI: 10.1038/s41390-021-01673-6.

XU, X. et al. Multiple organ dysfunction syndrome: molecular mechanisms and therapeutic strategies. **Signal Transduction and**

Targeted Therapy, v. 11, n. 1, art. 274, 2026. DOI: 10.1038/s41392-026-02782-6.

YANG, N. et al. Protective effect of exercise on animals with sepsis: a systematic review of the existing literature. **BMC Infectious Diseases,** v. 25, n. 1, art. 195, 2025. DOI: 10.1186/s12879-025-10557-7.

APÊNDICE A – DECISÃO SOBRE OS 140 REGISTROS IDENTIFICADOS

Legenda dos motivos de exclusão: A – disfunção de um órgão ou tecido específico, em abordagem órgão-específica; B – mecanismos moleculares e celulares de morte celular e de sinalização; C – compostos isolados, produtos naturais, medicina tradicional e nanomateriais; D – fármacos e anestésicos específicos; E – populações ou contextos particulares. A numeração segue a ordem de exportação do PubMed.

N°	PMID	Primeiro autor (ano)	Decisão
1	40500258	Xu X (2025)	Excluído – motivo B
2	42690004	Pu X (2026)	Excluído – motivo A
3	39227925	Hu D (2024)	Incluído
4	38844964	Chen F (2024)	Excluído – motivo B
5	39063011	Srdić T (2024)	Incluído
6	41331882	Yang K (2025)	Excluído – motivo B
7	38177003	Chadda KR (2024)	Excluído – motivo B
8	40270016	Wu W (2025)	Excluído – motivo A

9	41327452	Li L (2025)	Excluído – motivo B
10	40558557	Saavedra-Torres JS (2025)	Excluído – motivo B
11	40959280	Ye Z (2025)	Excluído – motivo B
12	34948277	Chernyak BV (2021)	Excluído – motivo B
13	34593305	Rochette L (2021)	Excluído – motivo E
14	34210173	Kingren MS (2021)	Elegível – não recuperado
15	34333556	Wald EL (2022)	Incluído
16	38333215	Yamaga S (2024)	Excluído – motivo E
17	34348482	Sharma A (2021)	Excluído – motivo B
18	40891647	Liu S (2025)	Excluído – motivo B
19	39099238	Pan C (2024)	Excluído – motivo B
20	39282121	Cheng Y (2024)	Excluído – motivo A
21	38159412	Gao X (2024)	Excluído – motivo D
22	41439929	Geladari EV (2025)	Excluído – motivo A
23	39544938	Rump K (2024)	Excluído – motivo B
24	35563317	Castro LVG (2022)	Excluído – motivo B
25	39737174	Tan R (2024)	Incluído
26	41051583	Chen W (2025)	Excluído – motivo A
27	36551843	Abelli J (2022)	Incluído
28	35234261	Kong C (2022)	Excluído – motivo B
29	39800175	Wang J (2025)	Excluído – motivo A
30	36313359	Zeng X (2022)	Excluído – motivo D

31	41286945	Fei M (2025)	Excluído – motivo A
32	38510969	Sahoo DK (2024)	Incluído
33	35872762	Patterson EK (2022)	Incluído
34	33622196	Toro-Pérez J (2021)	Elegível – não recuperado
35	42006622	Yang XR (2026)	Elegível – não recuperado
36	37408078	Wang Z (2023)	Elegível – não recuperado
37	39668897	Miao Y (2024)	Incluído
38	40643488	Virzì GM (2025)	Excluído – motivo A
39	38398046	Wang T (2024)	Excluído – motivo C
40	42443151	Xu X (2026)	Incluído
41	35686524	Lu J (2022)	Elegível – não recuperado
42	36744251	Song Y (2023)	Excluído – motivo C
43	36112262	Alva R (2023)	Excluído – motivo B
44	41208642	Dai Q (2025)	Excluído – motivo C
45	42238588	Wang C (2026)	Excluído – motivo A
46	41359793	Zouein FA (2025)	Excluído – motivo B
47	40880576	Al-Kadi A (2025)	Excluído – motivo B
48	41383584	Wang L (2025)	Excluído – motivo A
49	39931738	Xia T (2025)	Excluído – motivo A
50	40546532	Idahor CO (2025)	Elegível – não recuperado

51	35250433	Reis PA (2022)	Excluído – motivo A
52	42485981	Li X (2026)	Excluído – motivo B
53	36672559	Sae-Khow K (2022)	Excluído – motivo C
54	40766305	Yao M (2025)	Excluído – motivo A
55	37336149	Kumar H (2023)	Excluído – motivo C
56	38690282	You J (2024)	Excluído – motivo B
57	42769921	Sui J (2026)	Excluído – motivo A
58	38783447	Arshad A (2024)	Excluído – motivo A
59	38382739	Iba T (2024)	Excluído – motivo A
60	38433840	Zhang DW (2024)	Excluído – motivo A
61	42152625	Yarmohammadi F (2026)	Excluído – motivo C
62	40414583	Lai WY (2025)	Excluído – motivo C
63	38001795	Briassoulis G (2023)	Excluído – motivo C
64	36823611	Dumbuya JS (2023)	Excluído – motivo E
65	40606200	Dickmann P (2025)	Excluído – motivo A
66	36916434	Liu Y (2023)	Excluído – motivo C
67	39371803	Paunikar S (2024)	Excluído – motivo B
68	38420792	Pei Z (2024)	Excluído – motivo A
69	36756300	Vieira BM (2023)	Elegível – não recuperado
70	40733290	Pawłowska M (2025)	Excluído – motivo A
71	41008940	Gomar S (2025)	Incluído
72	42450183	Kim M (2026)	Excluído – motivo B

73	37760089	Sieminski M (2023)	Incluído
74	41471163	Ziaka M (2025)	Excluído – motivo A
75	37984914	Zhang JY (2023)	Excluído – motivo C
76	39511593	Yang L (2024)	Excluído – motivo A
77	39803908	Wang Z (2025)	Excluído – motivo A
78	37334140	Lou X (2023)	Excluído – motivo C
79	41244772	Li Q (2025)	Excluído – motivo A
80	35964839	Lin M (2022)	Excluído – motivo E
81	41446870	Wu X (2025)	Excluído – motivo A
82	42723083	Zheng Z (2026)	Excluído – motivo B
83	41438429	Gao J (2025)	Excluído – motivo C
84	38659506	Tandon R (2024)	Elegível – não recuperado
85	37805092	Prado Y (2024)	Excluído – motivo C
86	42282965	Huang Y (2026)	Excluído – motivo C
87	39021837	Fu CF (2024)	Excluído – motivo C
88	40052561	Wang D (2025)	Excluído – motivo A
89	40735271	Tan R (2025)	Excluído – motivo B
90	40218223	Liu H (2025)	Excluído – motivo A
91	40258745	Liu H (2025)	Excluído – motivo B
92	39088114	Rousseau AF (2024)	Incluído
93	37753078	Yang L (2023)	Excluído – motivo C
94	42088436	Deng F (2026)	Excluído – motivo A

95	40041174	Liu Z (2025)	Excluído – motivo A
96	37891898	Guerrero-Orriach JL (2023)	Excluído – motivo D
97	40723819	Ying H (2025)	Excluído – motivo C
98	36730865	Weber B (2023)	Excluído – motivo C
99	42347021	Saavedra-Torres JS (2026)	Excluído – motivo A
100	41201010	Zhang L (2026)	Excluído – motivo A
101	38539163	Ruan H (2024)	Elegível – não recuperado
102	40653934	Mohamadi Yarijani Z (2025)	Excluído – motivo C
103	39926387	Karunakaran V (2025)	Elegível – não recuperado
104	39974277	Li K (2025)	Excluído – motivo A
105	40505227	Lai B (2025)	Excluído – motivo B
106	42147336	Pan GT (2026)	Excluído – motivo C
107	41814716	Liu C (2026)	Excluído – motivo B
108	42328175	Hou H (2026)	Excluído – motivo A
109	41943845	Yu X (2026)	Excluído – motivo A
110	40052580	Zhao X (2025)	Excluído – motivo D
111	41574690	Tang F (2026)	Excluído – motivo C
112	40227249	Lee JG (2025)	Incluído
113	36349802	Gómez H (2023)	Excluído – motivo C
114	42699180	Zhang X (2026)	Excluído – motivo B

115	41789112	Ma C (2026)	Excluído – motivo B
116	41853283	Ren D (2026)	Excluído – motivo A
117	42630571	Tian Y (2026)	Excluído – motivo B
118	42030647	Chen M (2026)	Excluído – motivo A
119	42614594	Wu F (2026)	Excluído – motivo C
120	40182687	Yang L (2025)	Excluído – motivo A
121	41788501	Benghanem S (2026)	Excluído – motivo D
122	41216203	Liu Y (2025)	Excluído – motivo C
123	41415865	Al Kindi SM (2025)	Excluído – motivo A
124	39923007	Yang N (2025)	Incluído
125	40728969	Shang S (2025)	Excluído – motivo C
126	42278483	Kumar D (2026)	Excluído – motivo A
127	40948264	Li JJ (2025)	Excluído – motivo B
128	42572761	Pan G (2026)	Excluído – motivo B
129	40610908	Zhang J (2025)	Excluído – motivo C
130	42038312	Wang J (2026)	Excluído – motivo C
131	42729760	Thomas SS (2026)	Excluído – motivo B
132	42695405	Song L (2026)	Excluído – motivo A
133	42394488	Gong X (2026)	Excluído – motivo A
134	42548996	Wang C (2026)	Excluído – motivo C
135	42653398	Miguel MVO (2026)	Excluído – motivo B
136	42511935	Rosario GX (2026)	Excluído – motivo C
137	42741707	Pan GT (2026)	Excluído – motivo C

138	42509722	Wang Q (2026)	Excluído – motivo C
139	41658835	Ahmed R (2026)	Elegível – não recuperado
140	42792734	Wang Z (2026)	Excluído – motivo C

Fonte: elaborado pelos autores (2026), a partir da exportação do PubMed.

[1] Mestre em Saúde e Biodiversidade (Professor de Enfermagem e Medicina pela UERR). Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8787-2260

[2] Graduanda em Enfermagem. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-4913-1128

[3] Graduanda em Enfermagem. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5263-2679

[4] Graduanda em Enfermagem. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2114-5602

[5] Graduanda em Enfermagem. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2409-8271

[6] Graduanda em Enfermagem. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Boa Vista, Roraima, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4432-5263