

**Hormese, envelhecimento e toxicidade: Estado da Arte – Um
Novo Conceito**

Hormesis, aging and toxicity: State of Art – A new concept

**André Rinaldi Fukushima
Sarah Cristina Gozzi e Silva
Iago Portolani de Araujo
Juliana Weckx Peña Muñoz
Diana Madureira dos Santos**

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol13ed1.454>



Resumo

O envelhecimento é um processo natural e progressivo, o qual acomete aspectos do indivíduo de forma holística. Um organismo envelhecido, em condições normais, poderá sobreviver adequadamente, porém, quando submetido a situações de stress toxicológico, físico, emocional, entre outros, pode apresentar dificuldades em manter a sua homeostase e levando o mesmo a desencadear o mecanismo de hormese. A Hormese deriva do grego "hormaein" que significa "excitar". Em sua primeira definição foi descrita como um comportamento bifásico, ou seja, uma habilidade biológica que pode ser modificada por baixas doses de um xenobiótico, mas inibida por doses elevadas do mesmo, ela foi proposta como uma explicação para alterações na homeostase. Uma das teorias mais bem aceitas relacionadas ao envelhecimento é a teoria dos radicais livres. Além dos radicais livres outros xenobióticos podem estar intrinsecamente correlacionados a senescência de células nervosas, como drogas de abuso, medicamentos de uso contínuo, toxinas e fármacos, entre outros. Este artigo vislumbra apresentar de forma científica uma revisão bibliográfica sistemática, trazendo os temas hormese, envelhecimento e toxicologia correlacionados as áreas da saúde, toxicologia e regulação, mostrando o equívoco de fundamental na natureza quando são avaliadas respostas apenas observando a tríade dose x resposta x exposição. Durante as primeiras décadas do século XX este erro foi o resultado de múltiplos fatores, incluindo o conflito entre homeopatia e medicina tradicional, além disso, as avaliações das respostas da dose hormética são de difícil interpretação, exigindo mais atenção e abstração quanto comparado aos modelos lineares, tradicionalmente aceitos pela maioria da comunidade científica. O conceito hormese ajuda os pesquisadores a abordar melhor forma de respostas a baixa dose, mostrando que existe capacidade de adaptação dos organismos e podendo abrir um novo olhar sobre o início doenças degenerativas crônicas e gerando quebra de paradigmas no que tange essa ótica.

Palavras-chave: Envelhecimento. Hormese. Toxicidade.

Abstract

Aging is a natural and progressive process, which affects aspects of the individual holistically. An organism aged under normal conditions may survive adequately. However, when subjected to toxicological, physical and emotional stress, among others, it may present difficulties in maintaining its homeostasis and leading to the onset of the hormone mechanism. Hormese is derived from the Greek "hormaein" which means "to excite". In its first definition was described as a biphasic behavior, that is, a biological ability that can be modified by low doses of a xenobiotic, but inhibited by high doses of it, it was proposed as an explanation for changes in homeostasis. One of the most well-accepted theories related to aging is free radical theory. In addition to free radicals other xenobiotics may be intrinsically correlated with senescence of nerve cells, such as drugs of abuse, medications of continuous use, toxins and drugs, among others. This article intends to scientifically present a systematic literature review, bringing the themes hormone, aging and toxicology correlated to the areas of health, toxicology and regulation, showing the fundamental misunderstanding in nature when evaluating responses only by observing the triad dose x response x exposure. During the first decades of the twentieth century this error was the result of multiple factors, including the conflict between homeopathy and traditional medicine, and the evaluations of the hormone dose responses are difficult to interpret, requiring more attention and abstraction compared to linear models, traditionally accepted by the majority of the scientific community. The concept of hormone helps researchers to better address the low dose response, showing that there is adaptability of the organisms and can open a new look on the onset of chronic degenerative diseases and generating paradigm breaks in this perspective.

Keywords: Aging. Hormesis. Toxicity.



1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural e progressivo, o qual acomete aspectos do indivíduo de forma holística (HARMAN, 2000). A OMS, 2015 estabelece que a terceira idade tem início entre os 60 e 65 anos (OMS, 2015). Nesta fase é muito comum efeitos, sinais e sintomas descritos em literatura relacionados ao processo de envelhecimento. A literatura científica classifica as alterações patológicas de acordo com as seguintes áreas: 1) biológicas, 2) psíquicas e 3) sociais. Qualquer alteração em uma delas, quando exacerbados, culminam no aparecimento de doenças características da velhice (HARMAN, 2006).

O envelhecimento fisiológico promove inúmeras alterações nas funções orgânicas devido aos efeitos da idade avançada sobre o organismo, fazendo com que o mesmo perca a capacidade de manter o equilíbrio homeostático promovendo o declínio gradual das funções fisiológicas, gerando assim uma diminuição da reserva funcional (FIRMINO, 2006).

Um organismo envelhecido, em condições normais, poderá sobreviver adequadamente, porém, quando submetido a situações de stress toxicológico, físico, emocional, entre outros, pode apresentar dificuldades em manter a sua homeostase. Em resposta a esse stress, esse organismo adapta-se a sua nova realidade, processo de hormese, ou manifesta sobrecarga funcional, gerando processos patológicos devido ao comprometimento dos sistemas vitais (TOSATO, M, ZAMBONI, V, FERRINI, A, 2007).

Hormese deriva do grego "hormaein" que significa "excitar". Em sua primeira definição foi descrita como um comportamento bifásico, ou seja, uma habilidade biológica que pode ser modificada por baixas doses de um xenobiótico, mas inibida por doses elevadas do mesmo (BUKOWSKI, J.A, LEWIS, 2003; CALABRESE; BALDWIN, 2000, 2001, 2002; TURTURRO; HASS; HART, 2000) Nos campos da biologia e medicina, é definida como uma resposta adaptativa de células e organismos a um estresse moderado (geralmente intermitente) (MATTSON, 2008).

Uma definição mais atual, descreve a hormese como um efeito estimulatório em sistemas biológicos que pode ser maior que 30% em relação ao controle (CHAPMAN, 2001). Hormese foi proposta como uma explicação para alterações na homeostase (STEBBING, 1998)

A ocorrência desse estímulo em populações naturais é comum e aparentemente leva a um processo de evolução adaptativa, levando os genótipos mais adaptados a lidar com o estresse ao sucesso evolutivo. No entanto, a energia gasta no processo de destoxificação, afim de manter-se vivo, poderá reduzir a energia destinada à reprodução (FORBES, 2000; KMECL; JERMAN, 2000).

Esse fenômeno é observado em pesquisas clínicas e experimentais, mas na maioria das vezes, é ignorado. O estímulo ao crescimento é o processo de hormese mais observado e descrito, embora, esse fenômeno também ocorra em parâmetros como expectativa de vida, sucesso reprodutivo, redução de câncer, resistência a doenças, viabilidade, respiração, exposição a agentes tóxicos, práticas esportivas entre outros (KMECL; JERMAN, 2000).

Portanto, é notório que processo de hormese, o processo de envelhecimento e a exposição a agentes tóxicos ocorram paralelamente ao longo da vida de todo o ser vivo.

Do ponto de vista fisiológico, o estilo de vida assumido desde a infância passa pela adolescência e culmina na velhice.

O organismo envelhece como um todo, enquanto que os seus órgãos, tecidos, células e estruturas sub-celulares têm envelhecimentos diferenciados. Com o envelhecimento, ocorrem alterações de vários aspectos perceptíveis do organismo. Destacam-se a diminuição do fluxo sanguíneo para os rins, fígado e o cérebro, da capacidade dos rins para eliminar toxinas e medicamentos, da capacidade do fígado para eliminar toxinas e metabolizar a maioria dos medicamentos, da frequência cardíaca máxima, mas sem alteração da frequência cardíaca em repouso, do débito cardíaco (saída de sangue do coração) máximo, da tolerância à glicose, da capacidade pulmonar de mobilização do ar, da função celular de combate às infecções e aumento da quantidade de ar retido nos pulmões depois de uma expiração (FONTAINE, 2000).

Existem inúmeras teorias, sobre o envelhecimento, dentre elas a teoria dos radicais livres é atualmente uma das teorias que melhor explica o processo de envelhecimento.



A teoria dos radicais livres surgiu em 1956, com o Dr. Denham Harmon, que sugeriu que a senescência celular é diretamente proporcional aos processos oxidativos que ocorrem no interior das células, em virtude da formação de radicais livres, denominadas toxinas celulares por ele (HARMAN, 1956).

Radicais livres são substâncias tóxicas que possuem um número ímpar de elétrons e promovem sua ligação à moléculas que possuem pares de elétrons livres (proteínas, lipídios, carboidratos entre outros), o que acaba por danificar as células. Portanto os radicais livres oxidam praticamente tudo, possuindo também a capacidade de gerar novos radicais livres destruindo enzimas e atacando células, causando nelas sérios danos estruturais cuja consequência será o seu mau funcionamento e morte (GLADYSHEV, 2014).

As células nervosas são alvos desses radicais livres. A maior parte das pesquisas relacionadas com o envelhecimento cerebral foram realizadas a partir de comparações, pós-mortem, entre amostras de cérebros jovens e cérebros de pessoas idosas, o que gera dificuldades metodológicas. A amostragem é pequena e as coletas de tecidos nervosos são aleatórias, em decorrência das dificuldades técnicas. Portanto as diferenças interindividuais não são conhecidas, embora sejam consideradas de grande importância pelos pesquisadores (GLADYSHEV, 2014).

Além dos radicais livres, outros xenobióticos podem estar intrinsecamente correlacionados a senescência de células nervosas, como drogas de abuso, medicamentos de uso contínuo, toxinas de diversas fontes, entre outros.

O fenômeno da hormese gerou considerável interesse nas comunidades científicas e médicas nas últimas duas décadas. Isso é suposto pelo fato dos termos em inglês "hormesis" ou "hormetic" mostrarem um aumento no número de citações nas bases de dados científicas durante este período de tempo. Por exemplo, durante toda a década de 80, esses dois termos foram citados cerca de 10 a 15 vezes por ano. No entanto, só em 2013 eles foram citados cerca de 6.000 vezes (CALABRESE, 2015).

De acordo com Calabrese e Baldwin (2002), hormese é um fenômeno caracterizado por uma dose-resposta bifásica com particularidades quantitativamente semelhantes quanto a amplitude e extensão da resposta estimulatória

que são induzidas diretamente (hormese de estimulação direta) ou são o resultado de processos biológicos compensatórios após uma ruptura inicial da homeostase (hormese de estimulação de sobrecompensação) (CALABRESE E BALDWIN, 2002). De maneira geral, é caracterizada por uma resposta a baixas doses, oposta daquela observada a altas doses (RAY et al., 2014).

1.1 Hormese de sobrecompensação e de estimulação direta

A hormese de sobrecompensação é uma resposta adaptativa a baixos níveis de estresse ou dano, que resulta de uma sobrecompensação modesta a uma ruptura inicial da homeostase, promovendo maior aptidão para alguns sistemas fisiológicos por períodos finitos e, sob circunstâncias específicas. As principais características conceituais são a interrupção da homeostase, a sobrecompensação modesta, o restabelecimento da homeostase e a natureza adaptativa do processo. A Figura 1 representa a forma geral da relação dose-resposta da hormese de sobrecompensação, incluindo a sequência temporal (CALABRESE E BALDWIN, 2001).

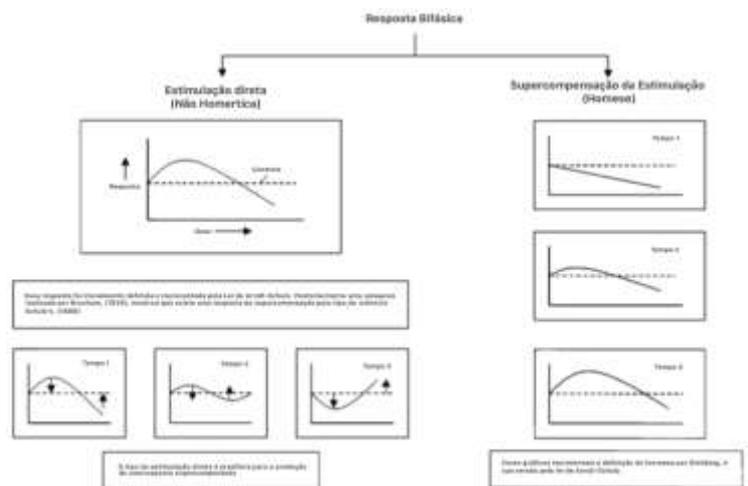


Figura 1: Comparação de estimulação direta e estimulação de sobrecompensação da hormese (CALABRESE E BALDWIN, 2001).



2 CARACTERÍSTICAS QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS DA HORMESE E MODELOS

A característica de sobrecompensação modesta da hormese é essencial, pois liga funcionalmente as respostas horméticas à homeostase, um conceito biológico universal, fornecendo a base teórica para a ampla generalização dos fenômenos horméticos (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

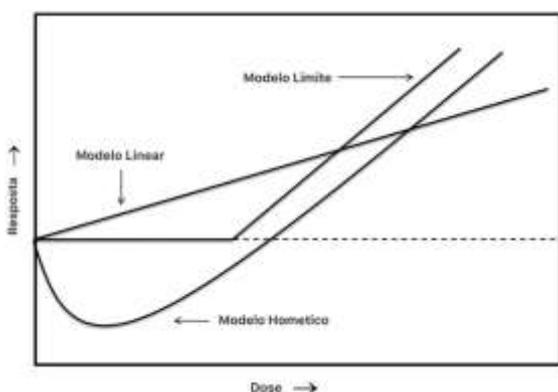
Essa modesta resposta de sobrecompensação sugere um processo de otimização altamente regulado que fornece equidade adaptativa adicional. Este conceito implica uma resposta contínua às mensagens regulatórias compensatórias até que a condição homeostática seja restabelecida. As respostas de compensação devem ser quantitativamente ligadas à extensão do dano incorrido.

Este processo também pode readaptar o organismo contra danos causados por uma exposição subsequente e mais massiva dentro de um período de tempo limitado (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

Portanto, a resposta de supercompensação pode satisfazer duas funções: a garantia de que o reparo foi adequadamente realizado em tempo hábil e proteção contra resultados subsequentes e possivelmente mais massivos.

O conceito desta última função é comumente avaliado em estudos toxicológicos químicos e radioativos da resposta adaptativa. Neste caso, uma dose baixa (por exemplo, raios-X, metais pesados, solventes orgânicos) administrados antes de uma dose mais elevada e mais potente do mesmo agente, frequentemente reduz o potencial tóxico (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

A hormese de estimulação direta exibe características quantitativas similares a de sobrecompensação no que diz respeito à amplitude e extensão da resposta. No entanto, a ação inicial que gera a estimulação direta não é uma resposta a uma ruptura na homeostase, mas sim representa um tipo de resposta adaptativa em estado estacionário que reflete a dinâmica fisiológica normal e modulatória (Figura 2).



Como já citado anteriormente, as respostas horméticas são caracterizadas como relações bifásicas exibindo uma estimulação de baixa dose e uma inibição de alta dose. Ou seja, tanto as dimensões estimuladoras quanto as inibitórias do fenômeno hormético devem estar presentes para satisfazer sua definição qualitativa. Conseqüentemente, a hormese é um termo geral para relações dose-resposta bifásicas em forma de "U" ou "U invertido" (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

A Figura 3 (a) mostra uma curva em forma de U cujo perfil resulta se uma resposta, como a toxicidade, é traçada ao longo da ordenada. A Figura 3 (b) mostra uma curva dose-resposta hormética em forma de U invertido (RAY et al., 2014).

A linha tracejada representa os níveis de resposta para a população controle. A região de baixa dose que se situa abaixo (Figura 2 (a)) ou acima (Figura 2 (b)) é referida como zona de hormese, onde o efeito hormético é observado, enquanto o ZEP (ponto equivalente a zero) representa o ponto em que o perfil de resposta cruza a linha de controle e faz uma transição para fora da zona hormética. Depois disto, qualquer aumento na dose, produz uma reversão na direção da resposta, de tal forma que a variável dependente muda em mais de uma direção com uma alteração unidirecional da variável independente (RAY et al., 2014). Apesar da ocorrência generalizada da hormese, a magnitude da resposta em si parece ser modesta (CALABRESE E BALDWIN, 1997; RAY et al., 2014)

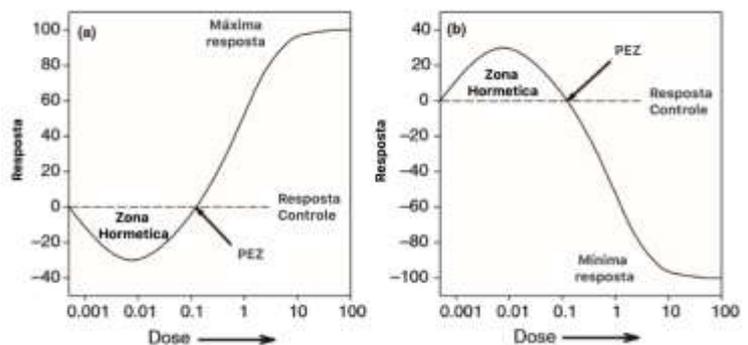


Figura 3: Curvas de dose-resposta hormética representando (a) baixa dose de inibição e alta dose de estimulação de resposta (curva em forma de U) e (b) baixa dose de estimulação e alta dose de inibição de resposta (curva em forma de U invertido). O ponto em que o perfil de resposta cruza a linha de controle e faz sua transição para fora da zona hormética é o ponto equivalente de zero (PEZ) (RAY et al., 2014).



Com base na investigação de milhares de estudos publicados que oferecem consistência qualitativa com a relação dose-resposta hormética, Calabrese e Baldwin (CALABRESE E BALDWIN, 1997) observaram que o efeito hormético máximo seja apenas 30 a 60% maior que o valor controle (Figura 4) sendo a largura da zona hormética, no entanto, bastante variável. A extensão da resposta estimuladora foi tipicamente (isto é, 90% de 2609 exemplos) na gama de dosagem de 5 a 100 vezes, imediatamente abaixo do limiar de toxicidade.

O fato de a zona estimulatória poder ser tão ampla sugere que múltiplos mecanismos estão envolvidos (CALABRESE E BALDWIN, 2002; FADDA et al., 1990; RAY et al., 2014).

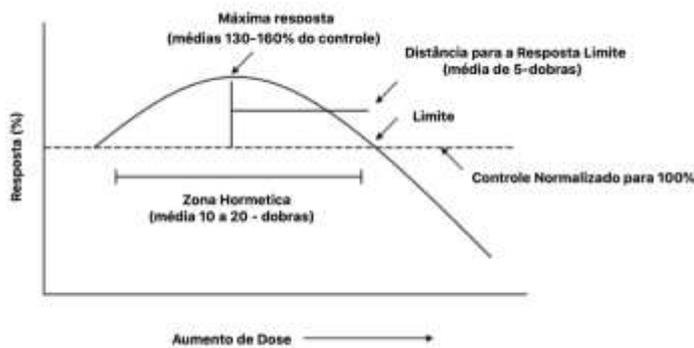


Figura 4: Curva dose-resposta que descreve as características quantitativas da hormese (CALABRESE, 2015).

Isto está em contraste com os modelos de dose-resposta mais tradicionais – o modelo limiar e o modelo linear sem limiar (LNT), representados na Figura 5 (a) e 5 (b), respectivamente. O modelo limiar é amplamente considerado como o modelo padrão em farmacologia e toxicologia, com exceções nas áreas de mutagênese / carcinogênese e biologia da radiação, em que o modelo LNT é predominante. Ambos modelos são monofásicos, isto é, não há reversão na direção da variável dependente a medida que há o aumento da variável independente.

Para o modelo limiar, o perfil de resposta da população experimental segue aquele da população controle ou linha de base até que o limiar seja atingido. Posteriormente, o perfil é gerado de forma unidirecional à medida que há o aumento da dose. O modelo LNT assume que não há um limite para o efeito, ou seja, uma resposta é possível para qualquer dose acima de zero (RAY et al., 2014).

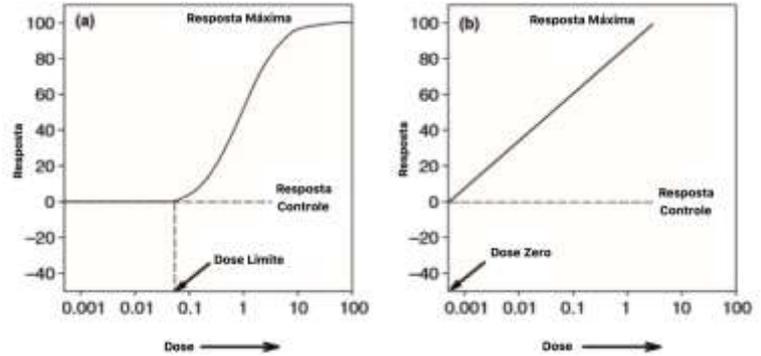


Figura 5: Duas das curvas dose-resposta mais comumente utilizadas em farmacologia e toxicologia. (a) curva de dose limiar e (b) curva linear sem limiar (LNT). As linhas tracejadas representam os níveis de resposta para as populações de controle (RAY et al., 2014).

Tem sido argumentado pelos defensores da hormese que os modelos horméticos devem substituir a resposta limiar e LNT como modelo padrão para efeitos a baixas doses. Esta proposta é controversa, especialmente na área de avaliação de riscos. Um dos conceitos dos modelos monofásicos é que os efeitos a baixas doses podem ser considerados por observações dos efeitos a altas doses (RAY et al., 2014).

Isto é relevante na avaliação de riscos, pois os efeitos biológicos a baixas doses são sujeitos a um grande nível de erros experimentais, dificultando medições precisas. Com isto, o modelo hormético torna a extrapolação das medidas em altas doses, para doses muito mais complexas. A natureza bifásica da curva hormética não exclui a possibilidade de prever efeitos de baixas doses daqueles observados em doses mais elevadas, mas fazê-lo requer que as características quantitativas da curva sejam conhecidas (RAY et al., 2014).

3 HORMESE COMO PARTE INTEGRANTE DA FUNÇÃO FISIOLÓGICA

Enquanto a hormese é mais frequentemente descrita no contexto da exposição aos agentes exógenos ou condições ambientais, deve também ser reconhecido que este fenômeno é parte integrante da função fisiológica normal das células e dos organismos.



Por exemplo, a exposição de um neurônio ao glutamato, um neurotransmissor excitatório, durante a sua atividade normal resulta em estresse oxidativo energético acompanhado por ativação de vias de horméticas que auxiliam os neurônios a lidar com estressores mais massivos em uma exposição posterior; no entanto, a ativação excessiva dos receptores deste neurotransmissor pode promover citotoxicidade (MATTSON, 2003) como mostra a figura 6:

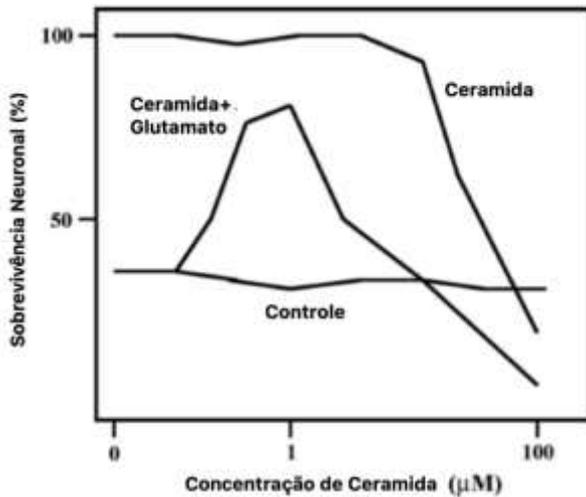


Figura 6: O efeito dose-resposta bifásica da ceramida, mediador lipídico em células nervosas. Neurônios cultivados do hipocampo de rato foram pré-tratados durante 20 h com as concentrações indicadas de ceramida e depois expostos a 10 mM do neurotransmissor excitatório glutamato durante 24 h, ou foram expostos ao controle ou concentrações crescentes de ceramida isolada. A sobrevivência neuronal foi então quantificada (MATTSON, 2008).

Neste exemplo, baixas concentrações do mediador lipídico ceramida protegeram as células nervosas de serem mortas por uma alta concentração do glutamato; por outro lado, altas concentrações de ceramida eram tóxicas para os neurônios (GOODMAN E MATTSON, 1996). Curiosamente, o próprio glutamato pode induzir a hormese, já que o pré-tratamento de neurônios com baixa concentração de glutamato pode protegê-los de serem danificados por uma concentração mais alta do mesmo (MARINI et al., 2007).

Um dos tipos mais amplamente estudados de hormese experimental, chamado de isquemia de pré-condicionamento, ocorre quando um órgão (o coração ou do cérebro, por exemplo) são submetidos a uma breve isquemia. Depois desta exposição, as células tornam-se mais resistentes a um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral

(YELLON E DOWNEY, 2003) o que explicaria o mecanismo de angiogênese colateral que ocorre após os 60 anos de idade (FERNANDES E PERIN, 2007).

Alguns exemplos importantes de Hormese são aqueles voltados a área esportiva, como a prática de exercícios físicos (LI; CHOUNGHUN; YONG, 2016; ZSOLT E RADAK, 2019), a área nutricional, como o processo de alimentação e restrição alimentar (CALABRESE, et. al, 2019), o processo de envelhecimento (RATTAN, 2019) a exposição a agentes tóxicos e farmacológicos (CALABRESE E BALDWIN, 2001), radiação (AGATHOKLEOUS E CALABRESE, 2018) meditação (OBODOVSKIY, 2019).

Vaiserman, (2011) defende a idéia que a regulação epigenética da expressão gênica é um mecanismo molecular chave que liga fatores ambientais com o genoma com consequências para o estado de saúde ao longo da vida. De acordo com visão moderna, as mudanças epigenéticas são muito mais prováveis do que as mudanças genéticas a serem dessas mudanças são manifestamente adaptativas, mostrando que mecanismos epigenéticos podem estar envolvidos em respostas semelhantes à hormese (VAISERMAN, 2011).

4 A DISSOCIAÇÃO ENTRE OS EFEITOS BENEFÍCOS DA DEFINIÇÃO DE HORMESIS

Historicamente, os efeitos de baixas doses associados à hormese têm sido considerados benéficos, entretanto benéficos e danos estão sujeitos à interpretação (RAY et al., 2014). De acordo com Calabrese e Baldwin (2002), mesmo a hormese sendo considerada uma resposta adaptativa, a questão dos efeitos benéficos / nocivos não deve ser parte da definição de hormese, mas reservada a uma posterior avaliação do contexto biológico e ecológico da resposta (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

O conceito de um efeito benéfico neste contexto é difícil de ser determinado devido à considerável complexidade biológica e o fato dos efeitos benéficos serem muitas vezes vistos com referência a uma configuração específica e relativa. O que pode ser benéfico para o indivíduo, devido a exposições de baixa dose,



pode ser prejudicial para a população. A longevidade pode ser aumentada em doses baixas, no entanto, a energia gasta no processo de destoxificação, poderá reduzir a energia destinada à reprodução (CALABRESE E BALDWIN, 2002; FORBES, 2000; KMECL E JERMAN, 2000).

Além disto, aquilo que é considerado benéfico pode ser diferente quando avaliado os efeitos do tratamento sobre o organismo. Por exemplo, um fármaco quimioterápico, pode ser eficaz em doses elevadas devido aos efeitos inibitórios sobre a proliferação celular, mas prejudicial para o indivíduo em doses mais baixas, onde pode estimular a proliferação celular e o crescimento do tumor (CALABRESE E BALDWIN, 2002; FOEKENS et al., 1992).

Em uma situação semelhante, uma dose elevada de antibiótico pode exercer efeito bactericida, permitindo assim tratar o paciente, no entanto, em doses mais baixas, o tratamento pode aumentar a sobrevivência e a resistência das bactérias. Nestes casos, o efeito estimulatório da hormese em baixas doses, não é benéfica para o paciente. (CALABRESE E BALDWIN, 1999).

Estes exemplos ilustram que a definição de hormese como um efeito benéfico em baixas dose é as vezes, demasiado simplista, portanto, não é geralmente útil. Isso não significa que caracterizações de benéficos ou dano não deva ser realizada. Tais julgamentos precisam ser feito, porém em uma fase posterior e mais avançadas da análise (CALABRESE E BALDWIN, 2002).

encontrados na maior parte das pesquisas realizadas nessa área.

O modelo de dose x resposta hormética ainda enfrenta desafios para reconhecimento e aceitação. Os desafios começam com o fato de que todos os regulamentos e guidelines, foram construídos embasados em uma avaliação de risco que pressupõe a existência de uma resposta dose limiar e linear.

Apenas três doses altas são tipicamente usadas em tais testes, tornando virtualmente impossível observar uma resposta dose hormética. Com esses parâmetros o resultado fica afetado de forma significativa. É importante reconhecer que os ensaios e regulamentos anteriores foram embasados em suposições de no modelo, dose x resposta.

A incorporação de conceitos horméticos na avaliação de risco, também requer maior número de doses, tipos de animais, um aumento necessidade de replicação e modelos de predição computacionais, a fim de tornar os resultados mais significativos e condizentes com a realidade. Apesar destes desafios e dificuldades, a hormese revolucionou o conceito de dose x resposta, isso é comprovado pelo crescente número de citações na comunidade acadêmica, de cerca de 10 citações / ano na década de 1980 para quase 3781 em 2019 na Science Direct e em sua incorporação nos principais livros didáticos em toxicologia e farmacologia, algo ausente durante o século XX.

O conceito hormese ajuda os pesquisadores a abordar melhor forma de respostas a baixa dose, incluindo áreas como capacidades de adaptação, retardando o início doenças degenerativas crônicas e melhorando a desempenho de muitas outras maneiras.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo mostra que a área da saúde, toxicologia e áreas regulatórias cometeram um equívoco fundamental na natureza da resposta à dose quando é considerada uma baixa dose de tratamento ou exposição.

Durante as primeiras décadas do século XX este erro foi o resultado de múltiplos fatores, incluindo o conflito entre homeopatia e medicina tradicional, além disso, as avaliações das respostas da dose hormética são de difícil interpretação, exigindo mais atenção e abstração quanto comparado aos modelos lineares, tradicionalmente aceitos pela maioria da comunidade científica.

Além do mais, são necessários elevado número amostral e a sua conexão com o parâmetro tempo, juntamente com a dificuldade de descrever e interpretar os dados



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUKOWSKI, J.A, LEWIS, R. Is the hygiene hypothesis an example of hormesis?, 2003.
2. CALABRESE E.J, BALDWIN L.A. A quantitatively-based methodology for the evaluation of chemical hormesis. *Hum ecol risk assess.* v. 3, p. 545-554. 1997.
3. CALABRESE E.J, BALDWIN L.A. Chemical hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Toxicol Pathol.* v. 27, p. 195-216. 1999.
4. CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Tales of two similar hypotheses: The rise and fall of chemical and radiation hormesis. *Human and Experimental Toxicology*, v. 19, n. 1, p. 85– 97, 2000.
5. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. U-Shaped Dose-Responses in Biology, Toxicology, and Public Health. *Annual Review of Public Health.* v. 22, n. 1, p.15–33. 2001.
6. CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Scientific foundations of hormesis. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 31, n. 4–5, p. 351–352, 2001.
7. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Defining hormesis. *Human & Experimental Toxicology.* v. 21, n. 2, p. 91–97. 2002.
8. CALABRESE, E.J. Hormesis within a mechanistic context. *Homeopathy.* v. 104, n. 2, p.90-96. 2015.
9. FADDA G.Z, AKMAL M., LIPSON L.G, MASSRY S.G. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *Am J Physiol.* v. 258, p. 975-984. 1990.
10. FOEKENS, J.A.; SIEUWERTS, A.M.; STURMAN-SMEETS, E.M.J.; DORSSERS, L.C.J.; BERNS, E.M.J.J.; KLIJN, J.G.M. Pleiotropic actions of suramin on the proliferation of human breast-cancer cells in vitro. *International Journal of Cancer.* v. 51, n. 3, p. 439–444. 1992.
11. FORBES, V. E. Is hormesis an evolutionary expectation? *Functional Ecology*, v. 14, n. 1, p. 12–24, 2000.
12. GOODMAN, Y., MATTSON, M.P., 1996. Ceramide protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative insults, and amyloid beta-peptide toxicity. *J. Neurochem.* v. 66, p. 869–872. 1996.
13. KMECL, P.; JERMAN, I. Biological effects of low-level environmental agents. *Medical Hypotheses*, v. 54, n. 5, p. 685–688, 2000.
14. MARINI, A.M., JIANG, X., WU, X., PAN, H., GUO, Z., MATTSON, M.P., BLONDEAU, N., NOVELLI, A., LIPSKY, R.H. Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli. *Amino Acids.* v. 32, p. 299–304. 2007.
15. MATTSON, M.P. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* v. 3, p. 65–94. 2003.
16. MATTSON, M.P. Hormesis defined. *Ageing Research Reviews.* v. 7, n. 1, p. 1–7. 2008.
17. RAY, S.D; FARRIS, F.F; HARTMANN, A.C. Hormesis. *Encyclopedia of Toxicology*, Manchester, v.2, n. 3, p. 944-948, abr. 2014.
18. TURTURRO, A.; HASS, B. S.; HART, R. W. Does caloric restriction induce hormesis?
19. YELLON, D.M., DOWNEY, J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* v. 83, p. 1113–1151. 2003.
20. HARMAN, D. Aging: a Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol*, v. 11, p. 298–300, 1956.
21. HARMAN, D. Alzheimer's disease: A hypothesis on pathogenesis. *Journal of the American Aging Association*, v. 23, n. 3, p. 147–161, 2000.
22. HARMAN, D. Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 928, n. 1, p. 1–21, 2006.
23. TOSATO, M, ZAMBONI, V, FERRINI, A, C. M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clinical Interventions in Aging*, v. 2, n. 3, p. 401– 412, 2007.
24. FIRMINO, H. *Psicogeriatría*. Ed. Almedina, Lisboa (2006).
25. BUKOWSKI, J.A, LEWIS, R. . Is the hygiene hypothesis an example of hormesis?, 2003.
26. TURTURRO, A.; HASS, B. S.; HART, R. W. Does caloric restriction induce hormesis? *Human and Experimental Toxicology*, v. 19, n. 6, p. 320–329, 2000.
27. CHAPMAN, P. M. The implications of hormesis to ecotoxicology and ecological risk assessment. *Human and Experimental Toxicology*, v. 20, n. 10, p. 499–505, 2001.
28. STEBBING. A theory for growth hormesis. *Fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, v. 36, n. 36, p. 249–258, 1998.
29. FERNANDES E PERIN. *Rev Bras Cardiol Invas*; 15(1): 61-69, 2007
30. LI L. J., CHOUGHUN K., YONG Z., Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health; *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 98, September, P. 113-122, 2016.