

Revisão

Efeitos da água com redução de alcalinidade nas doenças gastrointestinais

Johny Bajgai ¹, Cheol-Su Kim ¹, Md. Habibur Rahman ¹, Eun-Sook Jeong ¹, Hong-Young Jang ², Ka-Eun Kim ³, JaeHo Choi ⁴, Il-Young Cho ², Kyu-Jae Lee ^{1,*} e Mihyun Lee ^{5,*}

¹ Departamento de Biologia Médica Ambiental, Faculdade de Medicina de Wonju, Universidade de Yonsei, Wonju 26426, Gangwon-do, Coreia; johnybajgai@yonsei.ac.kr (J.B.); cs-kim@yonsei.ac.kr (C.-S.K.); pharmacisthabib@yonsei.ac.kr (M.H.R.); micca08@naver.com (E.-S.J.)

² Centro de Investigação de Convergência para Ciências Médicas, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Jeonju, Wansan-gu, Jeonju-si 55069, Jeollabuk-do, Coreia; brighthong0@jj.ac.kr (H.-Y.J.); chirotrust@jj.ac.kr (I.-Y.C.)

³ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Jeonju, Jeonju 55069, Jeollabuk-do, Coreia; kecam07@jj.ac.kr

⁴ Departamento de Ciências Laboratoriais Médicas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Dankook, Cheonan 31116, Chungcheongnam-do, Coreia; kogil1245@gmail.com

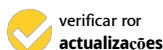
⁵ Departamento de Educação Física, Universidade de Sungkyul, Anyang 14097, Gyeonggi-do, Coreia

* Correspondência: medbio@yonsei.com (K.-J.L.); ksme_1998@naver.com (M.L.); Tel: +82-33-741-0331 (K.-J.L.)

† Estes autores contribuíram igualmente para este trabalho.

Resumo: Viver um estilo de vida saudável é a necessidade mais importante no mundo atual. No entanto, o stress oxidativo (SO) é causado por vários factores indutores de stress, tais como o tabagismo, o consumo de álcool, as doenças crónicas e as respostas inflamatórias; os radicais livres de oxigénio são produzidos em excesso e podem danificar os principais órgãos do corpo. Este fenómeno tem sido implicado na patogénese de várias doenças gastrointestinais (GI), incluindo gastrite, obstipação e doenças inflamatórias intestinais, que incluem a doença de Crohn, colite ulcerosa, dispepsia funcional, refluxo ácido, doença diverticular e síndrome do intestino irritável. Neste artigo de revisão, apresentamos uma breve panorâmica do papel do SO na patogénese das doenças gastrointestinais. Além disso, discutimos o papel terapêutico da água com redução alcalina (ARW) nas doenças GI e os estudos existentes sobre a ARW relacionados com as doenças GI. Para além disso, acreditamos que os resultados deste artigo de revisão aumentarão o conhecimento dos leitores sobre o papel da ARW no SO e nas doenças gastrointestinais baseadas na inflamação.

Palavras-chave: água com redução alcalina; doenças gastrointestinais; inflamação; stress oxidativo



Citação: Bajgai, J.; Kim, C.-S.; Rahman, M.H.; Jeong, E.-S.; Jang, H.-Y.; Kim, K.-E.; Choi, J.; Cho, I.-Y.; Lee, K.-J.; Lee, M. Effects of Alkaline-Reduced Water on Gastrointestinal Diseases (Efeitos da água com redução alcalina nas doenças gastrointestinais). *Processes* **2022**, *10*, 87. <https://doi.org/10.3390/pr10010087>

Editor Académico: Carlos Vilchez

Recebido: 17 de setembro de 2021

Aceite: 15 de outubro de 2021

Publicado em: 1 de janeiro de 2022

Nota do Editor: O MDPI mantém-se neutro no que diz respeito a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e a filiações institucionais.



Copyright: © 2022 pelos autores. Licenciado MDPI, Basileia, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introdução

As doenças gastrointestinais (GI) são a terceira principal causa de morte a nível mundial [1]. Nas últimas décadas, a prevalência das doenças gastrointestinais tem aumentado e caracteriza-se por anomalias estruturais e fisiológicas no sistema gastrointestinal. Estas anomalias incluem alterações na microbiota intestinal, a modificação das funções mucosas e imunitárias, a hipersensibilidade da camada visceral e o desenvolvimento de perturbações da mortalidade [2,3]. Entre os numerosos distúrbios gastrointestinais, a obstipação e as doenças inflamatórias intestinais (DII), que incluem a doença de Crohn (DC), a colite ulcerosa (CU), a dispepsia funcional, o refluxo ácido, a doença diverticular e a síndrome do intestino irritável (SII), são as doenças conhecidas mais comuns e graves [4]. Embora a causa exacta conhecida das doenças gastrointestinais continue a ser idiopática, os factores genéticos e farmacológicos e as opções de estilo de vida pouco saudáveis, como a alimentação irregular, a falta de atividade física, o tabagismo e o baixo consumo de fibras, desempenham um papel vital no desenvolvimento e na perpetuação das doenças gastrointestinais [5-7]. Além disso, todas estas doenças GI supramencionadas manifestam-se normalmente por dor na região abdominal, diarreia, obstipação, distensão abdominal, acidez no estômago, hemorragia GI, má absorção e obstrução intestinal [8]. As evidências sugerem que o stress oxidativo (SO) desempenha um papel importante na fisiopatologia das doenças GI. A produção excessiva de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e de espécies reactivas de azoto (RNS), tais como o superóxido (O_2^-), o óxido nítrico (NO), o radical hidroxilo ($^{\cdot}OH$), o radical hidroperoxilo ($O_{(2)H}$), o peróxido de hidrogénio ($H_{(2)O_2}$) e

O oxigénio singlete leva a uma inflamação intestinal crónica e provoca danos oxidativos no trato gastrointestinal [9,10]. Numerosos estudos demonstraram que a inflamação é geralmente o principal fator que contribui para os distúrbios gastrointestinais, começando pela esofagite de refluxo, gastrite e doenças intestinais associadas à inflamação, tais como a UC e a DC [11].

Numerosos agentes farmacológicos têm sido utilizados para melhorar os sintomas das doenças gastrointestinais, incluindo antiácidos, antiespasmódicos, laxantes e agentes procinéticos. No entanto, estas terapias convencionais não têm conseguido uma melhoria sintomática completa [12]. Por isso, hoje em dia, as pessoas sentem-se mais atraídas por vários métodos alternativos de tratamento terapêutico, incluindo modificações no estilo de vida, escolhas alimentares saudáveis e a utilização de produtos naturais e água funcional rica em suplementos minerais. Além disso, a utilização de água funcional rica em várias composições de electrólitos, como a água alcalina reduzida (ARW), tem sido investigada no tratamento de doenças gastrointestinais [13,14]. A ARW tem sido amplamente estudada em vários países, como o Japão, a China e a Coreia, e é também designada por "água alcalina electrolisada", "água alcali-iónica", "água electrolisada reduzida" e "água alcalina ionizada (AIW)", entre outros nomes, com base nas propriedades físico-químicas. Normalmente, a ARW é gerada através do processo de eletrólise da água e apresenta propriedades como um pH alcalino, moléculas de água microaglomeradas, conteúdo rico em moléculas de hidrogénio dissolvido, hidrogénio ativo, potencial de oxidação-redução (ORP) extremamente negativo e propriedades de eliminação de ROS [15-17]. Um estudo japonês afirmou que o Ministério da Saúde e do Bem-Estar do Japão alegou que a ARW mostrou resultados eficazes contra doenças gastrointestinais, tais como diarreia crónica, indigestão, fermentação gastrointestinal anormal e hiperacidez [16]. Outro estudo mostrou que a PTA melhorou significativamente os sintomas abdominais normalmente reclamados, especialmente em pacientes com diarreia crónica [18]. Até à data, já foram publicados vários estudos relacionados com os efeitos da TAA em muitas doenças, incluindo doenças gastrointestinais. Por isso, nesta revisão, resumimos a relação das ROS com as doenças gastrointestinais e os resultados da investigação existente e os avanços feitos nas utilizações protectoras e terapêuticas da ARW em experiências clínicas e com animais.

2. O stress oxidativo como fator contribuinte para as doenças gastrointestinais

No corpo humano, o trato gastrointestinal é conhecido por ser a maior superfície exposta ao ambiente externo e actua como um importante órgão imunológico capaz de detetar dois ambientes diversos. No trato gastrointestinal, a superfície luminal está exposta a triliões de micróbios, a maior quantidade de bactérias em comparação com outras superfícies mucosas do corpo. As ROS são geradas durante vários processos metabólicos e fisiológicos e desempenham um duplo papel no sistema biológico [19]. Em concentrações mais baixas, as ROS desempenham um papel importante nas respostas fisiológicas e celulares do organismo, como a luta contra os meios infecciosos e a regulação de várias vias de sinalização celular, incluindo a transcrição de genes, a ativação de proteínas cinase e a inibição de fosfatases. Em contraste, a produção excessiva de ROS por fontes endógenas ou exógenas actua como um mediador de danos que quebra as estruturas celulares, tais como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos e membranas, contribuindo para o desenvolvimento imediato do processo inflamatório e resultando, em última análise, na morte celular por apoptose. Este fenómeno está envolvido na OS [20,21]. No trato gastrointestinal, a produção de ROS desempenha um papel fundamental na progressão de muitas doenças inflamatórias, incluindo as doenças gastrointestinais. Apesar de a camada epitelial do trato gastrointestinal funcionar como uma barreira protetora, as substâncias ingeridas e os agentes patogénicos contribuem para o processo inflamatório nas doenças gastrointestinais, activando o epitélio, os neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e os macrófagos para produzirem citocinas inflamatórias e outros factores que contribuem para a OS. Existem duas reacções enzimáticas principais que geram ERO no trato gastrointestinal: (i) o sistema hipoxantina-tina (HX)/xantina oxidase (XO); e (ii) o sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase [22]. A XO é também conhecida como uma isoforma da atividade da xantina desidrogenase. Pode catalisar a transferência de electrões monovalentes e divalentes para O_2 , que gera radicais livres como O_2^- e $H_{(2)}O_2$. De facto, o sistema gastrointestinal humano constitui a maior quantidade de XO no corpo, que se combina com numerosas células fagocíticas para gerar grandes quantidades de $O_{(2)}$ [23]. A mucosa intestinal tem uma enorme capacidade

para oxidar a HX pela XO. Além disso, a HX desempenha um papel importante na regulação da produção de $H_{(2)}O_2$ e O_2^- em doenças GI como a SII [24]. Por outro lado, as NADPH oxidases (NOXs) desempenham um papel vital na produção de ROS e RNS no trato gastrointestinal. Além disso, as NOX desempenham um papel importante na proliferação das células do cólon. As NOXs libertam várias isoformas de NOX ligadas à membrana e complexos de oxidase dupla (DUOX) na área intestinal que aumentam a produção de ROS/RNS sob a forma de O_2^- e $H_{(2)}O_2$ e contribuem para o processo inflamatório. Entre a NOX e a DUOX, os complexos DUOX estão presentes em todas as partes do intestino, enquanto a NOX está presente apenas no íleo, ceco e região epitelial do cólon e é responsável pela produção de O_2^- e $H_{(2)}O_2$ [25,26]. Além disso, as mitocôndrias geram ROS intestinais durante os processos da cadeia de transporte de electrões e da NO sintase [26]. Um estudo recente mostrou que as mitocôndrias desempenham um papel importante na influência das funções intestinais, como a proteção da barreira intestinal, a resposta imunitária na mucosa intestinal e a manutenção da microbiota intestinal eubiótica [27,28]. No entanto, a produção excessiva de ROS devido à disfunção das acções mitocondriais resulta na patogénese de doenças GI, como a DII [29]. Além disso, foi demonstrado que a produção de ROS aumenta a resposta inflamatória através do fator nuclear-kappa B (NF- κ B) e aumenta o nível de transglutaminase nas células epiteliais intestinais na doença celíaca [30]. Além disso, a inflamação crónica e a perda do equilíbrio redox conduzem à patogénese de numerosas doenças gastrointestinais, como a doença celíaca, a úlcera péptica, a DII, a DC e a CU. Na CU, os imunócitos, tais como as células T, deslocam-se para a barreira epitelial, resultando na libertação de mediadores inflamatórios e destruindo a camada mucosa do cólon devido à desintegração das células epiteliais intestinais e da junção estreita. Na DC, todas as camadas da parede do trato gastrointestinal são afectadas devido à inflamação [26]. No entanto, estes efeitos destrutivos causados pelo SO e pelos radicais livres podem ser eliminados pelo equilíbrio da atividade das enzimas anti-oxidativas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase, a glutathione peroxidase (GPx) e os seus substratos, incluindo a glutathione e o α -tocoferol, que actuam como eliminadores de radicais livres ou inibidores da oxidação nas células do trato gastrointestinal. Estudos anteriores mostraram que os níveis de enzimas antioxidantes, como SOD e GPx, estavam diminuídos na mucosa intestinal de pacientes com DC [31-33]. Além disso, foram encontrados níveis aumentados de SOD nos tecidos intestinais de DII e de pacientes em recuperação de úlceras pépticas [34,35]. Por conseguinte, é essencial esclarecer o papel da SOD em várias doenças do trato gastrointestinal para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento terapêutico. A ARW pode ser um candidato potencial devido aos seus mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios, como se mostra na Figura 1.

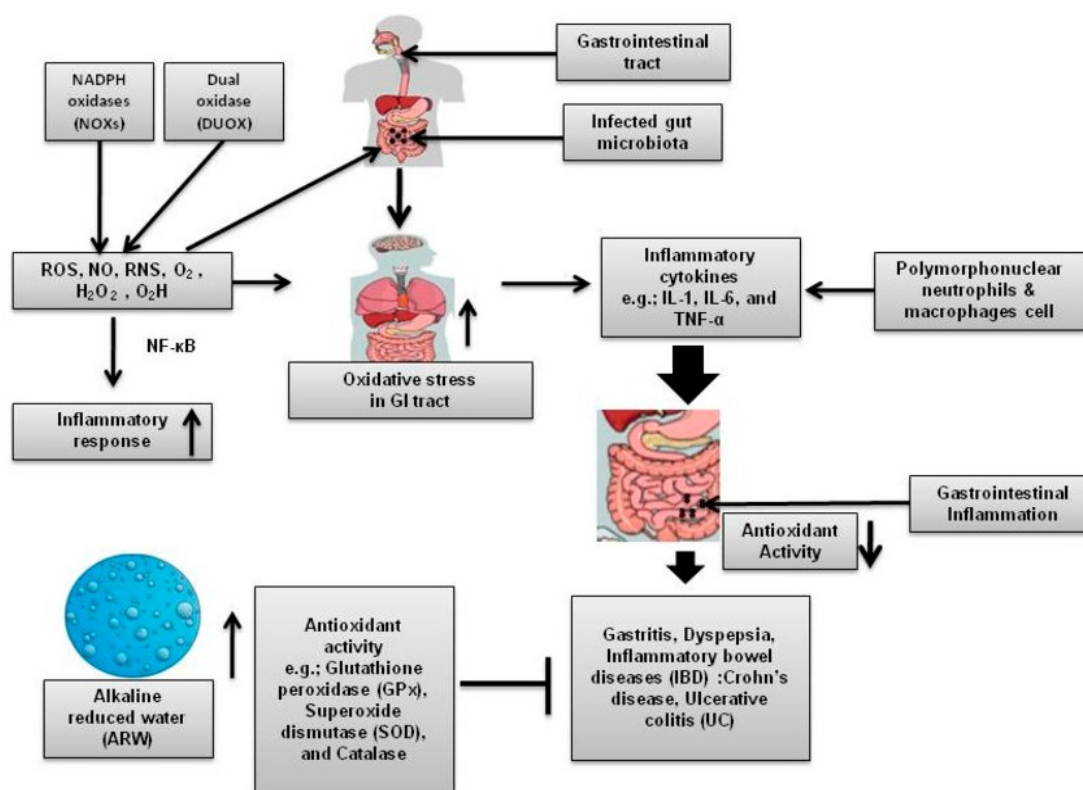


Figura 1. Papel do SO nas doenças gastrointestinais e efeito da ARW como potencial candidato nas doenças gastrointestinais devido à sua ação antioxidante e anti-inflamatória. ARW: Água alcalina reduzida; ROS: Espécies reativas de oxigênio; NO: Óxido nítrico; RNS: Espécies reativas de azoto; $O_{(2)H}$: Radical hidroperoxilo; O_2 , Superóxido; $H_{(2)O_2}$, Peróxido de hidrogênio; NF-κB: Fator nuclear-kappa B; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; IL: Interleucina; GPx: Glutathione peroxidase; SOD: Superóxido dismutase; IBD: Doenças inflamatórias intestinais; UC: Colite ulcerosa; NOXs: NADPH oxidases; DUOX: oxidase dupla.

3. ARW e o seu mecanismo de ação

A água é o componente mais importante do corpo humano, uma vez que constitui aproximadamente 70% da massa corporal total, 99% de todas as moléculas celulares e a maioria dos componentes dos fluidos corporais, como a saliva, o sangue, a linfa, o líquido cefalorraquidiano e outros fluidos digestivos. No corpo humano, a água funciona como um nutriente vital e está envolvida na maioria das reacções bioquímicas, como a manutenção da pressão arterial, a desintoxicação e a lubrificação, sendo considerada a matriz da vida [36]. Recentemente, têm-se registado inúmeras preocupações relativamente à qualidade da água potável em todo o mundo. Em 1931, o Japão introduziu pela primeira vez o conceito de água funcional. Mais tarde, na década de 1960, a água funcional foi investigada e aplicada aos cuidados médicos como água benéfica para a saúde no tratamento de numerosos problemas gastrointestinais, tais como diarreia, indigestão, hiperacidez e fermentação gastrointestinal anormal no Japão [15,16]. Entre as águas funcionais analisadas, a água electrolisada (EW) tem sido amplamente estudada em países como o Japão, a Coreia e a China. A água electrolisada é um tipo de água funcional que é normalmente gerada por um processo de electrólise da água e é amplamente conhecida pelos seus vários benefícios para a saúde humana. Esta água tem inúmeras propriedades especiais, o que a torna distinta de qualquer forma de água purificada normal ou água da torneira. Caracteriza-se por uma elevada alcalinidade (pH 8-10), dependendo do dispositivo de geração, ORP mais baixo, pequenas dimensões dos aglomerados de água, menor nível de oxigénio dissolvido e por ser rica em moléculas de hidrogénio (H_2) [16,37]. Estas propriedades funcionais da água, como o pH, o ORP e o H_2 são comparativamente instáveis; assim, recomenda-se a sua ingestão com o estômago vazio para otimizar os efeitos benéficos no trato gastrointestinal.

De acordo com estudos anteriores, a ARW apresenta propriedades antioxidantes após o consumo, devido à presença de H_2 e valores negativos de ORP, que protegem o corpo do SO

causada por radicais livres [17,38]. Esta função da ARW foi confirmada pela primeira vez num estudo in vitro realizado por Shirahata et al. em 1997. Estes autores referiram que a ARW tem potencial para proteger contra danos oxidativos e destruir radicais livres, como o superóxido (O_2^-) e $H_{(2)}O_{(2)}$ [39]. Outro estudo referiu que a ARW impediu a clivagem oxidativa das proteínas e aumentou as actividades antioxidantes do ácido ascórbico [40]. Além disso, investigações anteriores mostraram que a administração de ARW em modelos animais com doenças metabólicas diminuiu o nível anormal de glucose no sangue, o colesterol total e os níveis de triglicéridos [41,42]. Um estudo clínico também relatou a eficácia e a segurança da ingestão de TARA em pacientes senis, com base nos resultados de que todos os parâmetros sanguíneos, como a contagem de glóbulos brancos, a adiponectina, o nível de colesterol, o nível de potássio e as enzimas hepáticas associadas ao metabolismo lipídico estavam envolvidos no intervalo normal [37]. Estes resultados concluem que a TAA não induz efeitos secundários e pode produzir uma resposta positiva em termos de melhoria do estado de saúde. Do mesmo modo, Hung et al. referiram que a administração de ARW em doentes submetidos a hemodiálise mostrou um efeito protetor contra ROS e marcadores de inflamação, como a proteína C-reativa e a interleucina (IL)-6, e restaurou moderadamente as actividades enzimáticas antioxidantes [43]. Para além disso, a administração de ARW revelou efeitos positivos no equilíbrio metabólico ácido-base, aumentando significativamente o sangue arterial em jejum e reduzindo o refluxo ácido [44-46]. Para além disso, a ingestão de água régia foi útil para aliviar o desconforto abdominal e os problemas gastrointestinais [18,47]. Em apoio a isso, um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo conduzido por Tashiro et al. relatou os efeitos positivos da água arábica nos sintomas abdominais, como pirose, disforia, distensão da região abdominal, diarreia crónica e constipação [18]. Da mesma forma, Shin et al. relataram que beber água arábica durante 8 semanas melhorou significativamente os sintomas da SII e o escore de qualidade de vida da SII [47]. Além disso, um estudo recente conduzido por Chaves et al. relatou que o consumo de ARW pode ter benefícios clínicos em pacientes diagnosticados com gastrite [48]. O Quadro 1 apresenta o resumo da lista de vários resultados de ensaios clínicos relacionados com os efeitos da TARA.

Tabela 1. Estudos clínicos relacionados com os efeitos da ARW em diferentes doenças e melhoria das condições de saúde.

Autor e ano	Doença/Condição	(Via) (de) (Ad-) administração	Dose e duração	Resultados	Referência
Tashiro et al., 2000	Queixas abdominais	Oral	pH 9,5, 0,5 L/d, 30 d	Melhoria das queixas abdominais	[18]
Shirahata et al., 2007	Diabetes tipo 2 (L/d,)	Oral	(2) 6 d	Diminuição do nível de ROS e melhoria da colesterol no sangue, baixa densidade lipoproteínas e creatinina sérica	[17]
Yang et al, 2007	Doença senil	Oral	pH 9,5, 1,5 L/d, 60 d	Melhoria do sangue parâmetros	(1) (37) (1)
Ostojic et al., 2014	Acidose induzida pelo exercício físico	Oral	pH 9,3, 2 L/d, 14 d	Aumento significativo do pH do sangue arterial em jejum	[45]
Chycki et al, 2018	Induzido pelo acidose metabólica	Oral	pH 9,13, 2,6-3,2 L/d, 21 d	Aumenta a hidratação, melhora o equilíbrio ácido-base e o desempenho do exercício anaeróbico	[44]
Shin et al., 2018	SII com diarreia	Oral	pH 8,5-10, (2) (L/d,) 57 d	Melhoria em dor abdominal, a pontuação da qualidade de vida da SII aumentou significativamente	[47]
Chaves et al., 2020	Gastrite 10,)	Oral	(pH) (8,5-5 meses	Benefício clínico, observaram uma maior expressão de miR-135b e miR-29c	[48]

ROS: espécies reactivas de oxigénio; IBS: síndrome do intestino irritável.

4. Desenvolvimento e características da ARW

Existem muitos tipos de dispositivos de produção de EW no mercado mundial, nomeadamente no Japão, na China, nos Estados Unidos da América, na Europa, na Coreia do Sul e em Taiwan. Entre estes países, o Japão é o principal fabricante de dispositivos de produção de ondas electromagnéticas [49]. Em muitos países, como a Coreia e o Japão, os dispositivos geradores de ondas eletromagnéticas foram oficialmente aprovados como dispositivos médicos domésticos (grau dois) devido aos seus benefícios para a saúde. Geralmente, os dispositivos geradores de água residual são compostos por duas unidades: uma unidade de purificação da água, como filtros de carbono e ultravioleta, e uma unidade de câmara de eletrólise com eléctrodos revestidos a platina. A câmara de eletrólise está dividida em dois compartimentos por uma membrana semipermeável (diafragma). Na câmara, é produzida água alcalina no compartimento que contém o pólo catódico e água ácida no compartimento oposto que contém o pólo anódico. Vários aniões e cations, que são ionizados durante a eletrólise da água, deslocam-se para as áreas catódica e anódica, respetivamente, passando através do diafragma [49]. Durante este processo, as reacções de redução perto do compartimento catódico geram iões H^+ e iões OH^- . Os iões H^+ absorvem os electrões (e^-) do cátodo carregado negativamente para produzir H_2 e hidrogénio ativo, resultando num aumento de iões OH^- no compartimento catódico. Esta geração de iões OH^- aumenta o pH da água (alcalinidade), diminuindo o potencial ORP e aumentando o H_2 no compartimento catódico [50–52]. A reação eletroquímica para a produção de ARW e água ácida é apresentada na Tabela 2. As rodas de alumínio são normalmente produzidas por eletrólise. No entanto, está disponível comercialmente outro tipo de dispositivo de geração de ARW devido à sua relação custo-eficácia e elevada portabilidade. Este método também pode produzir água enriquecida com H_2 caracterizada por uma elevada alcalinidade e um baixo valor de ORP através do princípio de uma reação eletroquímica entre a água e determinados minerais, como o magnésio (Mg) $(Mg) + 2 H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_{(2)}$ [48].

Tabela 2. Reação eletroquímica para a produção de ARW e água ácida.

Reação de oxidação no ânodo	Reação de redução no cátodo
$4H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^- + 4H^+ + 4e^-$ $4OH^- \rightarrow O_2\uparrow + 2H_2O + 4e^-$ $O_{(2)}\uparrow + 4H^+ + 4e^-$ (Reação global)	$2H_{(2)}O + 2e^- \rightarrow 2OH^- + 2H^+ + 2e^-$ $+ 2e^- \rightarrow H_2\uparrow$ $2H^+ + 2e^- \rightarrow 2H$ (Hidrogénio ativo) $2H_2O \rightarrow$ $2H_2O + 2e^- \rightarrow H_2\uparrow + 2OH^-$ (Reação global)

Para distinguir a alteração da água por eletrólise, podemos medir vários parâmetros, como o pH, o ORP e os sólidos totais dissolvidos (TDS), utilizando dispositivos electrolíticos comerciais (Tabela 3).

Tabela 3. Caracterização do ARW através da utilização de um dispositivo de electrolise.

Água	pH	ORP	TDS
Água da torneira	7.31	551	122
ARW	9.52	−99	127

A água utilizada neste exame foi produzida por um dispositivo de eletrólise (CGM MWPI-2101, CERAGEM Co. Ltd., Cheonan, Coreia). TDS: sólidos totais dissolvidos; ORP: potencial de oxidação-redução; ARW: água alcalina reduzida.

5. ARW e o seu papel na atenuação de diferentes doenças gastrointestinais

É um facto bem conhecido que a ARW tem propriedades antioxidantes devido ao seu ORP extremamente baixo e à presença de $H_{(2)}$ [15,17,38]. Além disso, vários estudos já provaram o efeito terapêutico do H_2 como gás bioativo, que actua como um antioxidante seletivo no tratamento de muitas doenças gastrointestinais relacionadas com a SO [53,54]. Devido ao seu pequeno tamanho molecular, o H_2 pode ser facilmente absorvido em todas as partes dos tecidos e pode penetrar facilmente na barreira hemato-encefálica [54,55]. Além disso, devido à sua propriedade antioxidante, o H_2 também exerce os seus efeitos benéficos, reduzindo a inflamação e regulando muitas vias de sinalização, exercendo assim efeitos protectores nas células [54,55]. Em consonância com isto, um estudo sobre a ARW mostrou a inibição da reação degenerativa do ADN de uma forma dependente da dose [39]. Na microbiota intestinal, mais de 100 triliões de células microbianas são responsáveis por influenciar a fisiologia humana, o metabolismo, a nutrição e as funções imunitárias. Um estudo recente com roedores publicou

investigaram se a administração de água rica em hidrogénio (HRW) afectaria a toxicidade do intestino delgado induzida pela radiação em modelos de ratinhos. Verificaram que a administração oral de HRW ($H_{(2)}$ 0,80 mM) durante 5 dias consecutivos conduziu a uma melhoria da toxicidade GI mediada pela radiação, das funções do trato e da integridade da camada epitelial. Surpreendentemente, o seu estudo também mostrou uma resposta genética estabilizada (gene MyD88) no intestino delgado, uma vez que este gene desempenha um papel importante como modulador chave da resposta imunitária aos agentes patogénicos intestinais [56]. Outro estudo in vivo efectuado por Higashimura et al. relata o efeito da HRW no ambiente intestinal. Além disso, as suas descobertas revelaram que 6 semanas de administração de ARW (concentração de $H_{(2)}$ 0,32 mM) aumentaram significativamente um marcador de fermentação intestinal (peso do conteúdo cecal), produziram significativamente mais conteúdo de ácidos gordos de cadeia curta (SCFA) e mostraram uma composição de microbiota distinta favorável ao intestino [57]. Além disso, outro estudo in vivo efectuado por Ikeda et al. relatou o efeito positivo da HRW no modelo de sepsia. Os seus resultados demonstraram que a administração oral de HRW durante 7 dias preveniu a disbiose intestinal, a hiperpermeabilidade e a translocação bacteriana em ratos [58]. Do mesmo modo, outro estudo efectuado por Zheng et al. explorou o efeito da HRW na resposta do microbiota intestinal em leitões fêmeas. Verificaram que 25 dias de administração oral de HRW (com concentração de $H_{(2)}$ 0,6 mM) aumentaram a concentração de H_2 no intestino, especialmente nas camadas mucosas do estômago e do duodeno, e diminuíram a incidência da taxa de diarreia. Além disso, também encontraram níveis aumentados de butirato no cólon e SCFAs totais no ceco, uma diminuição da abundância de *Escherichia coli* e um aumento da abundância de *Bifidobacterium* no íleo [59]. Um estudo subsequente relacionado com os efeitos da PTA rica em hidrogénio na permeabilidade intestinal e no microbiota fecal, realizado por Bordoni et al. com modelos de Parkinson em ratos, constatou uma melhoria da integridade da barreira intestinal e da integridade das junções estreitas no íleo, um aumento dos níveis de ácido butírico nas fezes e uma melhoria do microbiota intestinal, conforme evidenciado através da análise do microbiota fecal [60]. Curiosamente, outro estudo animal realizado com modelos de ratinhos revelou que a administração de HRW aliviou a hiperalgesia induzida pela oxaliplatina. Além disso, a administração oral de HRW mostrou uma redução na diversidade microbiana, a modificação da estrutura da microbiota intestinal, e a reversão da produção excessiva de citocinas inflamatórias e OS [61]. Além disso, um ensaio clínico recente sobre a administração de HRW durante dois meses consecutivos entre atletas de futebol feminino mostrou efeitos positivos na microbiota intestinal. Para além disso, os seus resultados ilustraram que o consumo regular de HRW de cerca de 1,5-2 L levou a uma maior abundância e diversidade da flora intestinal, que é um indicador de micróbios equilibrados na região intestinal [53,62]. O Quadro 4 resume a lista de vários estudos clínicos e em animais sobre os efeitos da TAEG e da TAH na flora intestinal.

Quadro 4. Síntese de vários estudos clínicos e em animais sobre os efeitos das ARW e HRW na flora intestinal.

Autor e ano (de)	Modelo	Doença/Condição	(Rota) Administração	Dose e duração	Resultados	Ref.
Xiao et al., 2018	Ratos	Toxicidade intestinal induzida por radiação	Oral	$H_{(2)}$ 0,8 mM, 5 d	Melhoria do tratamento mediado por radiação toxicidade gastrointestinal, funções do trato e camada epitelial da integridade intestinal	[56]
Higashimura et al., 2018	Ratos (mM)	Flora intestinal	Oral	H_2 (0,32) semanas	Aumentou significativamente um marcador de fermentação intestinal (peso de cecal), produziram significativamente mais SCFAs e apresentaram uma composição microbiota distinta favorável para estripar	[57]
Ikeda et al., 2018 (mL/kg)	Ratos	Modelo de sépsis	Oral	(HRW) (15) 7 d	HRW previne a doença intestinal disbiose, hiperpermeabilidade e translocação bacteriana	[58]

Quadro 4. Cont.

Autor e ano (de)	Modelo	Doença/Condição	(Rota) Administração	Dose e duração	Resultados	Ref.
Zheng et al., 2018	Leitão	Micotoxinas de Fusarium dieta	Oral	H ₍₂₎ 0,6 mM, 25 d	Diminuição da taxa de diarreia, aumento do acetato, butirato, SCFAs totais, aumento da abundância relativa de taxa específicos	[59]
Bordoni et al., 2019	Rato	Doença de Parkinson	Oral	ARW, H ₍₂₎ 0,4-0,9 mM, 15 d	Aumento da integridade da barreira, aumento do ácido butírico e bactérias produtoras de butirato	[60]
Sha et al., 2019 (futebol)	Humanos	(Feminino) atletas	Oral	HRW 1,5-2 L/d, 60 d	Aumento da hemoglobina no sangue, malondialdeído, SOD, capacidade antioxidante total, diversidade de espécies do microbiota intestinal e fecal	[61]
Shim et al., 2020	Humanos	Adultos saudáveis	Oral	HRW (H ₍₂₎ 0,753 ± 0,012 mg/L) 1,5 L/d, 4 semanas	Redução da morte celular e das respostas inflamatórias através da modulação das redes transcricionais da sinalização TLR-NFκB	[62]
Lian et al., 2021	Ratos	Dor neuropática induzida por quimioterapia	Oral	H ₍₂₎ 0,8-1 ppm, 20 d	Redução da diversidade microbiana e modificação da estrutura da microbiota intestinal e reverter o excesso de produção de citocinas inflamatórias e SO	[63]
Tanaka et al., 2021	Humano	Microbiota intestinal de voluntários saudáveis e estado das fezes	Oral	ARW (pH 9,5, H ₍₂₎ 0,3 mg/L) 500 ml/d, 14 d	Aumento de espécies bacterianas intestinais específicas <i>Bifidobactérias</i>	[64]

Ref.: referência. ARW: água com redução alcalina. OS: stress oxidativo. SOD: superóxido dismutase. SCFA: ácido gordo de cadeia curta. ppb: partes por bilião.

Estudos anteriores demonstraram que numerosos sintomas clínicos e estados patológicos no trato gastrointestinal, como a diarreia, a obstipação, a UC, a gastrite e a doença ulcerosa, podem dever-se à alteração da composição e das funções da microflora intestinal normal [65,66]. Foram utilizados vários métodos para restaurar a microflora intestinal, incluindo a administração de microflora residencial sob a forma de probióticos ou produtos químicos [66]. Em consonância com isto, um estudo relatou a importância da ORP para o crescimento microbiano. Tanto os micróbios aeróbios como os anaeróbios requerem diferentes ORP para o seu crescimento. Os anaeróbios requerem um ORP negativo entre -300 e -400 mV. Um pré-requisito para a recuperação e a manutenção da microflora anaeróbia obrigatória no trato intestinal é uma ORP negativa do meio intestinal. A ARW possui a capacidade de induzir tais condições com valores de potencial redox entre 0 e

-300 mV ou valores de ORP mais negativos produzidos em dispositivos de eletrólise. Por conseguinte, o consumo desta água funcional favorece o crescimento da microflora residencial no intestino [65].

Até o momento, apenas alguns ensaios clínicos e com animais investigaram os efeitos diretos do consumo da ARW na microbiota intestinal e nas doenças GI. No entanto, vários estudos relacionados aos efeitos da ARW foram investigados e resumidos neste artigo [56-59,62,63]. Para além dos efeitos induzidos pelo H₂ na ARW, o pH alcalino também desempenha um papel importante devido às suas vantagens conhecidas na flora intestinal. Um estudo relatou que um pH alcalino é necessário para neutralizar os ácidos no estômago [46]. Uma vez que a TAEG tem um pH elevado (8-10), é justificável que a TAEG possa ser útil contra a hiperacidez e outras doenças relacionadas com a acumulação de ácidos e toxinas através da neutralização destes ácidos. Outro efeito benéfico do consumo de TARA é a sua influência nos níveis de pH do sangue. Assim, todas estas evidências mostram que o consumo de TARA pode ajudar a manter a homeostase intestinal fisiológica no corpo humano [15]. Aqui, resumimos algumas doenças gastrointestinais e o papel da TARA nesta condição de doença. No entanto, foram realizados estudos limitados neste domínio. Por conseguinte,

São necessários mais estudos com modelos animais e clínicos para verificar a eficácia da ARW como tratamento de doenças gastrointestinais. A figura 2 mostra o papel da ARW nas doenças gastrointestinais.

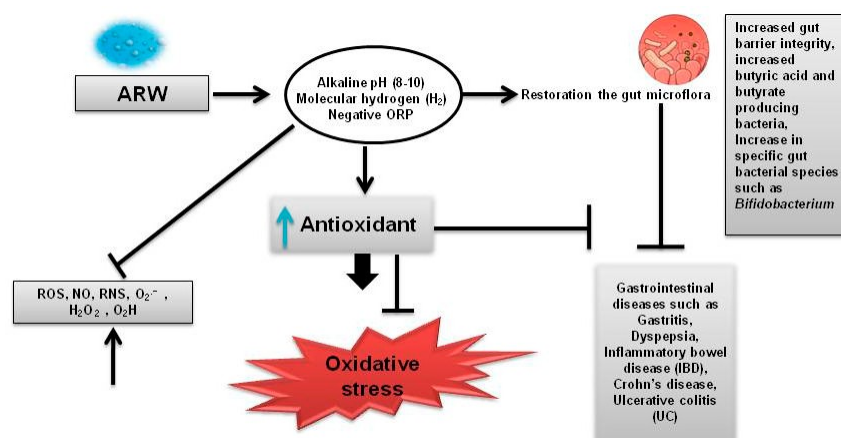


Figura 2. Papel da ARW nas doenças gastrointestinais induzidas por SO. ARW, Água alcalina reduzida; H₂, Hidrogênio molecular; ORP, Potencial de oxidação-redução; ROS, Espécies reativas de oxigênio; NO, Óxido nítrico; RNS, Espécies reativas de azoto; O₂Radical hidroperoxil; O₂⁻, Superóxido; H₂O₂, Peróxido de hidrogênio; IBD, Doenças inflamatórias intestinais; UC, Colite ulcerosa.

5.1. Gastrite

A gastrite é uma doença do estômago que resulta da inflamação da camada mucosa da parede gástrica [67]. Esta doença é caracterizada por dor, inchaço e irritação da membrana mucosa do estômago e manifesta-se através de sinais e sintomas como náuseas, vômitos, dor surda, desconforto abdominal, sensação de plenitude e perda de apetite [67,68]. Esta doença continua a ser um problema de saúde pública mundial, uma vez que os sinais e sintomas subjacentes afectam o estatuto socioeconómico, os comportamentos de saúde e o nível de vida dos indivíduos [69]. A causa exacta da gastrite é desconhecida; no entanto, uma das causas conhecidas da gastrite é a infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Estudos relataram que os mecanismos importantes através dos quais a *H. pylori* induz a gastrite são a produção de ROS e a peroxidação de lípidos como o malondialdeído [69-71]. Devido a isto, radicais livres como O₂⁻, H₂O₂, e⁻ OH, são continuamente produzidos, levando a que os ROS sejam ainda mais crucialmente responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da necrose epitelial e ulceração da mucosa em indivíduos com gastrite [71]. Além disso, a gastrite é conhecida como uma condição pré-neoplásica na fase inicial do carcinoma gástrico, seguida de atrofia gástrica, ulcerações, metaplasia nos intestinos, displasia e, por fim, neoplasia maligna [48,72]. Recentemente, tem havido uma extensa discussão sobre os efeitos do pH da água potável na saúde humana e a sua relação com o SO e a inflamação, mas atualmente, há apenas evidência científica limitada para apoiar esta relação. Nesse sentido, Chaves et al. relataram que a administração oral de ARW (pH 8,5-10) durante cinco meses consecutivos mostrou uma melhoria na gastrite, que foi avaliada através de uma esofagogastroduodenoscopia. Para além disso, foi observada uma expressão elevada dos genes supressores de tumores miR-135b e miR-29-c após cinco meses de consumo de ARW. Estes resultados demonstram o efeito protetor da TARA contra a inflamação da mucosa gástrica [48]. Outro estudo também demonstrou que a TAA com um pH de 8,8 pode inativar a pepsina e é útil como tratamento para o refluxo ácido, uma vez que a pepsina desempenha um papel fundamental na danificação do macro e microambiente da estrutura celular no trato gastrointestinal [46]. Por conseguinte, recomenda-se o consumo de TAO com o estômago vazio, uma vez que pode aumentar o pH do estômago e reduzir a gastrite. No entanto, os efeitos da ARW contra a gastrite não podem ser suficientemente concluídos a partir destes estudos. Por conseguinte, são necessários mais estudos in vivo e clínicos para investigar os efeitos da TARA na gastrite.

5.2. Dispepsia

A dispepsia é uma doença crónica recorrente do trato gastrointestinal que coloca desafios terapêuticos e diminui a qualidade de vida do doente. Caracteriza-se principalmente por dor na região epigástrica, inchaço, saciedade precoce, vômitos, azia e náuseas na ausência de doenças orgânicas ou metabólicas subjacentes [73,74]. As causas exactas da dispepsia são ainda desconhecidas. No entanto, existem inúmeros mecanismos propostos para a mesma, tais como inflamação aguda secundária a infeção e SO que contribuem para o desenvolvimento da dispepsia [75]. Estudos demonstraram que os doentes com dispepsia funcional são caracterizados por inflamação duodenal e sistémica de baixo grau devido à libertação de citocinas sistémicas e de linfócitos $CD4^+ \alpha\beta7^+ CCR9^+$. Esta libertação de citocinas sistémicas, como a IL-1 β , o fator de necrose tumoral (TNF)- α , a IL-10 e os linfócitos $CD4^+ \alpha\beta7^+ CCR9^+$, está correlacionada com a intensidade dos sintomas, como a dor, as câibras, as náuseas, os vômitos e o atraso no esvaziamento gástrico [76,77]. Assim, a PTA tem um efeito positivo na resposta imunitária através de um processo preventivo contra a degradação das proteínas celulares e pode inibir as citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e o TNF- α [78]. Além disso, verificou-se que a ARW é eficaz no alívio da plenitude pós-prandial e da gravidade e frequência da distensão gástrica, ao mesmo tempo que apresenta uma modulação favorável da motilidade gástrica [79]. No entanto, são necessários mais estudos de investigação para elucidar o mecanismo da ARW na dispepsia, a fim de verificar plenamente estes efeitos.

5.3. Doença inflamatória intestinal

A DII é uma doença inflamatória intestinal crónica que consiste em sintomas como diarreia, dor abdominal, fezes com sangue e vômitos, e inclui principalmente dois tipos de doenças intestinais: DC e UC [80]. A etiologia exacta conhecida da DII permanece idiopática, mas a acumulação de provas sugere que o dano oxidativo causado pelos radicais livres e a resposta inflamatória aos micróbios intestinais podem causar o desenvolvimento da DII [81,82]. Estudos revelaram que as citocinas, como a IL-6, IL-12, IL-23, IL-27 e IL-35, desempenham um papel fundamental no processo inflamatório para a progressão da DII [81,83,84]. Adicionalmente, foi encontrado um aumento da proteína NF-kB p65 nas biopsias do cólon de doentes com DII. Esta expressão aumentada de NF-kB conduz a uma inflamação intestinal grave e à secreção de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23, e é, em última análise, diretamente responsável pelos danos sofridos pela camada mucosa nos doentes com DII. Citocinas como o TNF- α também desempenham um papel na regulação positiva da produção de NF-kB, o que leva a uma inflamação repetida [85]. Além disso, um estudo concluiu que o nível de pSTAT3 no exame histológico de doentes com DII se correlaciona com o grau de inflamação do tecido intestinal [86]. D'Inca et al. referiram que, em doentes com CU e displasia, os níveis de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) na camada mucosa estavam significativamente aumentados. Esta modificação 8-OHdG é o aduto de ADN comum produzido pelo SO [78,87]. Para além disso, foram identificados danos no ADN induzidos pelo SO em vários genes, entre os quais uma elevada frequência de mutação do p53 nas pessoas com DII [88]. Numerosos estudos sobre a ARW referiram que, devido ao baixo nível de oxigénio dissolvido e ao elevado nível de H_2 dissolvido, a ARW apresenta uma atividade de eliminação de ROS e um efeito protetor contra os danos oxidativos [47,89]. Entre estes, um estudo clínico indicou que o ORP negativo da ARW tem efeitos protectores contra bactérias patogénicas em doentes com intestino irritável, juntamente com a proliferação de microbiota protetora no intestino [47]. Outro estudo relatou que o consumo de ARW levou a uma melhoria significativa dos sintomas abdominais e dos movimentos intestinais anormais [18]. É sabido que o H_2 exibe um efeito protetor contra as doenças induzidas por SO, inibindo as células inflamatórias e regulando as citocinas pró-inflamatórias e as vias moleculares de transdução de sinal, como o NF-kB p65, um transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) e as vias da proteína quinase activada por mitogénio (MAPK) [90,91]. Tanto quanto sabemos, não existe nenhum estudo clínico publicado até à data que descreva em pormenor os efeitos da ARW na CU e na DC. Por conseguinte, são necessários mais estudos clínicos e em animais para ilustrar o papel de uma quantidade elevada de H_2 dissolvido na água do mar e o seu mecanismo de ação nestas condições gastrointestinais.

6. Observações finais

Em resumo, é cada vez mais claro que a SST é um fator essencial que contribui para a patogénese e os sintomas associados às doenças gastrointestinais, que causam grandes transtornos aos indivíduos afectados em todo o mundo. Estudos científicos emergentes apoiam a ARW como água potável funcional bem conhecida com valor terapêutico significativo, incluindo a eliminação de radicais livres e a redução da inflamação. É um complemento útil para o tratamento de doenças induzidas por SO, incluindo doenças gastrointestinais, devido aos seus efeitos adversos mínimos e à sua elevada eficácia. Estas características fazem da ARW uma nova opção terapêutica muito promissora para melhorar a saúde e para o tratamento de problemas gastrointestinais. No entanto, esta afirmação tem ainda um âmbito muito limitado devido ao facto de, até à data, só ter sido publicado um pequeno número de estudos clínicos nesta área. Por conseguinte, são necessários mais ensaios clínicos bem concebidos para investigar o mecanismo de ação da ARW em numerosas doenças gastrointestinais, a fim de justificar plenamente esta afirmação.

Contribuições dos autores: Conceptualização, K.-J.L., J.B. e M.L.; escrita - preparação do projeto original, J.B.; escrita - revisão e edição, M.H.R., I.-Y.C., H.-Y.J., K.-E.K. e J.C.; preparação da figura, M.H.R.; preparação das tabelas, J.B.; visualização, C.-S.K., E.-S.J.; supervisão, K.-J.L. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento: Esta investigação não recebeu financiamento

externo. **Declaração do Conselho de Revisão Institucional:** Não

aplicável. **Declaração de consentimento informado:** Não

aplicável.

Declaração de disponibilidade de dados: Não aplicável.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Abreviaturas

AIW	Água alcalina ionizada
ARW	Água alcalina reduzida
CD	Doença de Crohn
DUOX	Oxidase dupla
EW	Água electrolisada
GI	Gastrointestinal
GPx	Glutatião peroxidase
H ₂	Moléculas ricas em hidrogénio
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HRW	Água rica em
hidrogénio H ₂ O ₂	Peróxido de
hidrogénio HX	Hipoxantina
DII	Doença inflamatória intestinal
SII	Síndrome do intestino irritável
IL	Interleucina
KFDA	Administração coreana de alimentos e
medicamentos MAPK	Proteína quinase activada por
mitogénio	
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato NF-kB
	Fator nuclear-kappa B
NO	Óxido nítrico
NOXs	NADPH oxidases
O ₂ ⁻	Superóxido
O ₂ H	Radical hidroperóxido
OH	Radical hidróxido

ORP	Potencial de oxidação-redução
OS	Stress oxidativo
PMNs	Neutrófilos polimorfonucleares
ROS	Espécies reativas de oxigênio
ERN	Espécies reativas de azoto
SCFAs	Ácidos gordos de cadeia curta
SOD	Superóxido dismutase
STAT3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
	TDS
	Sólidos totais dissolvidos
CU	Colite ulcerosa
XO	Xantina oxidase

Referências

1. Hellier, M.D.; Williams, J.G. The burden of gastrointestinal disease: Implications for the provision of care in the uk (Implicações para a prestação de cuidados no Reino Unido). *Gut* **2007**, *56*, 165–166. [\[CrossRef\]](#)
2. Oshima, T.; Miwa, H. Epidemiologia dos distúrbios gastrointestinais funcionais no Japão e no mundo. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **2015**, *21*, 320–329. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Drossman, D.A. Distúrbios gastrointestinais funcionais: História, fisiopatologia, características clínicas e roma iv. *Gastroenterologia* **2016**, *150*, 1262–1279. [\[CrossRef\]](#)
4. Gao, X.; Liu, J.; Li, L.; Liu, W.; Sun, M. Uma breve revisão dos ingredientes nutracêuticos em distúrbios gastrointestinais: Evidências e sugestões. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1822. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Holtmann, G.; Shah, A.; Morrison, M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: Uma visão holística. *Dig. Dis.* **2017**, *35* (Suppl. S1), 5–13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Philpott, H.L.; Nandurkar, S.; Lubel, J.; Gibson, P.R. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Postgrad. Med. J.* **2014**, *90*, 411–419. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Scarborough, P.; Bhatnagar, P.; Wickramasinghe, K.K.; Allender, S.; Foster, C.; Rayner, M. The economic burden of ill health due to diet, physical inactivity, smoking, alcohol and obesity in the uk: An update to 2006–07 nhs costs. *J. Public Health* **2011**, *33*, 527–535. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Ananthakrishnan, A.N.; Xavier, R.J. Gastrointestinal diseases. Em *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 10th ed.; Ryan, E.T., Hill, D.R., Solomon, T., Aronson, N.E., Endy, T.P., Eds.; Elsevier: Londres, Reino Unido, 2020; pp. 16–26.
9. Wendland, B.E.; Aghdassi, E.; Tam, C.; Carrier, J.; Steinhart, A.H.; Wolman, S.L.; Baron, D.; Allard, J.P. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in crohn disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 259–264. [\[CrossRef\]](#)
10. Rahman, M.; Bajgai, J.; Fadrique, A.; Sharma, S.; Trinh, T.T.; Akter, R.; Jeong, Y.J.; Goh, S.H.; Kim, C.S.; Lee, K.J. Potencial terapêutico de produtos naturais no tratamento de distúrbios neurodegenerativos e suas perspectivas e desafios futuros. *Moléculas* **2021**, *26*, 5327. [\[CrossRef\]](#)
11. Kim, Y.J.; Kim, E.H.; Hahm, K.B. Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: Challenges and opportunities. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *27*, 1004–1010. [\[CrossRef\]](#)
12. McQuaid, K.R. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases. Em *Basic and Clinical Pharmacology*; Katzung, B.G., Ed.; McGraw Hill: Nova Iorque, NY, EUA, 2007; pp. 1098–1099.
13. Moayyedi, P.; Mearin, F.; Azpiroz, F.; Andresen, V.; Barbara, G.; Corsetti, M.; Emmanuel, A.; Hungin, A.P.S.; Leyer, P.; Stanghellini, V.; et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: Um algoritmo simplificado para a prática clínica. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2017**, *5*, 773–788. [\[CrossRef\]](#)
14. Grossi, F. Influência das águas minerais na dispepsia funcional. *Clin. Ter.* **1989**, *129*, 261–270. [\[PubMed\]](#)
15. Ignacio, R.M.C.; Joo, K.B.; Lee, K.J. Efeito clínico e mecanismo da água alcalina reduzida. *J. Food Drug Anal.* **2012**, *20*, 394–397.
16. Shirahata, S.; Hamasaki, T.; Teruya, K. Investigação avançada sobre os benefícios para a saúde da água reduzida. *Tendências da Ciência Alimentar. Technol.* **2012**, *23*, 124–131. [\[CrossRef\]](#)
17. Shirahata, S.; Li, Y.; Hamasaki, T.; Gadek, Z.; Teruya, K.; Kabayama, S.; Otsubo, K.; Morisawa, S.; Ishii, Y.; Katakura, Y. Redox regulation by reduced waters as active hydrogen donors and intracellular ROS scavengers for prevention of type 2 diabetes. Em *Cell Technology for Cell Products*; Smith, R., Ed.; Springer: Dordrecht, Países Baixos, 2007; pp. 99–101.
18. Tashiro, H.; Kitahara, T.; Fujiyama, Y.; Banba, T. Avaliação clínica da água alcalina ionizada para diarreia crônica e estudo controlado por placebo duplo-cego. *Dig. Absorpt.* **2000**, *23*, 52–56.
19. Brown, K.; Molcan, E.; Rajendiran, E.; Nusrat, A.; Baker, J.; Ruscheinsky, S.; Gibson, D. Radicais livres e distúrbios gastrointestinais. Em *Biologia de Sistemas de Radicais Livres e Antioxidantes*; Laher, I., Ed.; Springer: Berlim, Alemanha, 2014; pp. 1691–1727.
20. Ghosh, N.; Das, A.; Chaffee, S.; Roy, S.; Sen, C.K. Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death. In *Immunity and Inflammation in Health and Disease*; Elsevier: Amsterdão, Países Baixos, 2018; pp. 45–55.
21. Checa, J.; Aran, J.M. Espécies reativas de oxigênio: Drivers de processos fisiológicos e patológicos. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 1057–1073. [\[CrossRef\]](#)
22. Bhattacharyya, A.; Chattopadhyay, R.; Mitra, S.; Crowe, S.E. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.* **2014**, *94*, 329–354. [\[CrossRef\]](#)

23. Bortolotti, M.; Polito, L.; Battelli, M.G.; Bolognesi, A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biol.* **2021**, *41*, 101882. [\[CrossRef\]](#)
24. Xiao, L.; Liu, Q.; Luo, M.; Xiong, L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, 729346. [\[CrossRef\]](#)
25. Van der Post, S.; Birchenough, G.M.; Held, J.M. A sinalização redox dependente de NOX1 potencializa a proliferação de células-tronco do cólon para adaptar-se à microbiota intestinal ligando EGFR e ativação de TLR. *Cell Rep.* **2021**, *35*, 108949. [\[CrossRef\]](#)
26. Aviello, G.; Knaus, U.G. Ros na inflamação gastrointestinal: Resgate ou sabotagem? *Br. J. Pharmacol.* **2017**, *174*, 1704-1718. [\[CrossRef\]](#)
27. Cao, S.T.; Wang, C.C.; Wu, H.; Zhang, Q.H.; Jiao, L.F.; Hu, C.H. Weaning disrupts intestinal antioxidant status, impairs intestinal barrier and mitochondrial function, and triggers mitophagy in piglets. *J. Anim. Sci.* **2018**, *96*, 1073-1083. [\[CrossRef\]](#)
28. Crakes, K.R.; Rocha, C.S.; Grishina, I.; Hirao, L.A.; Napoli, E.; Gaulke, C.A.; Fenton, A.; Datta, S.; Arredondo, J.; Marco, M.L.; et al. A bioenergética mitocondrial orientada para a Ppar alfa medeia a reparação das barreiras intestinais na intersecção hospedeiro-micróbio durante a infecção por sifilose. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 24819-24829. [\[CrossRef\]](#)
29. Vona, R.; Pallotta, L.; Cappelletti, M.; Severi, C.; Matarrese, P. O impacto do stress oxidativo na patologia humana: Foco em distúrbios gastrointestinais. *Antioxidantes* **2021**, *10*, 201. [\[CrossRef\]](#)
30. Perez, S.; Talens-Visconti, R.; Rius-Perez, S.; Finamor, I.; Sastre, J. Redox signaling in the gastrointestinal tract. *Free Radic. Biol. Med.* **2017**, *104*, 75-103. [\[CrossRef\]](#)
31. Buffinton, G.D.; Doe, W.F. Altered ascorbic acid status in the mucosa from inflammatory bowel disease patients. *Free Radic. Res.* **1995**, *22*, 131-143. [\[CrossRef\]](#)
32. Geerling, B.J.; von Houwelingen, A.C.; Badart-Smook, A.; Stockbrugger, R.W.; Brummer, R.J.M. The relation between antioxidant status and alterations in fatty acid profile in patients with Crohn disease and controls. *Scand. J. Gastroenterol.* **1999**, *34*, 1108-1116. [\[CrossRef\]](#)
33. Filippi, J.; Al-Jaouni, R.; Wiroth, J.B.; Hebutterne, X.; Schneider, S.M. Deficiências nutricionais em doentes com doença de Crohn em remissão. *Inflamm. Bowel Dis.* **2006**, *12*, 185-191. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Kruidenier, L.; Kuiper, I.; van Duijn, W.; Marklund, S.L.; van Hogezaand, R.A.; Lamers, C.B.; Verspaget, H.W. Differential mucosal expression of three superoxide dismutase isoforms in inflammatory bowel disease. *J. Pathol.* **2003**, *201*, 7-16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Naito, Y.; Yoshikawa, T.; Ando, T.; Kishi, A.; Ueda, S.; Oyamada, H.; Kondo, M. Changes in superoxide dismutase activity in the gastric mucosa of peptic ulcer patients. *J. Clin. Gastroenterol.* **1992**, *14* (Suppl. S1), S131-S134. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Iwaki, M.; Iwane, A.H.; Shimokawa, T.; Cooke, R.; Yanagida, T. Brownian search-and-catch mechanism for myosin-vi steps. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 403-405. [\[CrossRef\]](#)
37. Yang, E.J.; Kim, J.R.; Ryang, Y.S.; Kim, D.H.; Deung, Y.K.; Park, S.K.; Lee, K.J. Um ensaio clínico de água alcalina reduzida administrada por via oral. *Biomed. Sci. Lett.* **2007**, *13*, 83-89.
38. Kashiwagi, T.; Yan, H.; Hamasaki, T.; Kinjo, T.; Nakamichi, N.; Teruya, K.; Kabayama, S.; Shirahata, S. Electrochemically reduced water protects neural cells from oxidative damage. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*, 869121. [\[CrossRef\]](#)
39. Shirahata, S.; Kabayama, S.; Nakano, M.; Miura, T.; Kusumoto, K.; Gotoh, M.; Hayashi, H.; Otsubo, K.; Morisawa, S.; Katakura, Y. A água eletrolisada reduzida elimina as espécies ativas de oxigênio e protege o ADN dos danos oxidativos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *234*, 269-274. [\[CrossRef\]](#)
40. Lee, M.Y.; Kim, Y.K.; Ryoo, K.K.; Lee, Y.B.; Park, E.J. Electrolyzed-reduced water protects against oxidative damage to DNA, rna, and protein. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2006**, *135*, 133-144. [\[CrossRef\]](#)
41. Kim, M.J.; Kim, H.K. Anti-diabetic effects of electrolyzed reduced water in streptozotocin-induced and genetic diabetic mice. *Life Sci.* **2006**, *79*, 2288-2292. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Jin, D.; Ryu, S.H.; Kim, H.W.; Yang, E.J.; Lim, S.J.; Ryang, Y.S.; Chung, C.H.; Park, S.K.; Lee, K.J. Efeito anti-diabético da água com redução alcalina em ratos oltf. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 31-37. [\[CrossRef\]](#)
43. Huang, K.C.; Yang, C.C.; Lee, K.T.; Chien, C.T. Redução do stress oxidativo induzido pela hemodiálise em doentes com doença renal em fase terminal por água reduzida eletrólise. *Kidney Int.* **2003**, *64*, 704-714. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Chycki, J.; Kurylas, A.; Maszczyk, A.; Golas, A.; Zajac, A. A água alcalina melhora a acidose metabólica induzida pelo exercício e melhora o desempenho do exercício anaeróbico em atletas de desportos de combate. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0205708. [\[CrossRef\]](#)
45. Ostojic, S.M.; Stojanovic, M.D. A água rica em hidrogénio afectou a alcalinidade do sangue em homens fisicamente activos. *Res. Sports Med.* **2014**, *22*, 49-60. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Koufman, J.A.; Johnston, N. Potenciais benefícios da água potável alcalina de pH 8.8 como adjuvante no tratamento da doença do refluxo. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **2012**, *121*, 431-434. [\[CrossRef\]](#)
47. Shin, D.W.; Yoon, H.; Kim, H.S.; Choi, Y.J.; Shin, C.M.; Park, Y.S.; Kim, N.; Lee, D.H. Effects of alkaline-reduced drinking water on irritable bowel syndrome with diarrhea: Um estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2018**, *2018*, 9147914. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Chaves, J.R.; de Souza, C.R.T.; Modesto, A.A.C.; Moreira, F.C.; Teixeira, E.B.; Sarraf, J.S.; Allen, T.S.R.; Araujo, T.M.T.; Khayat, A.S. Efeitos da ingestão de água alcalina na gastrite e na expressão de mirna (mir-7, mir-155, mir-135b e mir-29c). *Am. J. Transl. Res.* **2020**, *12*, 4043-4050. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Rahman, S.M.E.; Khan, I.; Oh, D.H. Electrolyzed water as a novel sanitizer in the food industry: Tendências actuais e perspectivas futuras. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2016**, *15*, 471-490. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

50. Henry, M.; Chambron, J. Características físico-químicas, biológicas e terapêuticas da água alcalina reduzida electrolisada (eraw). *Água* **2013**, *5*, 2094-2115. [\[CrossRef\]](#)
51. Hanaoka, K.; Sun, D.; Lawrence, R.; Kamitani, Y.; Fernandes, G. O mecanismo dos efeitos antioxidantes melhorados contra radicais anião superóxido da água reduzida produzida por eletrólise. *Biophys. Chem.* **2004**, *107*, 71-82. [\[CrossRef\]](#)
52. Vadthya, P.; Thummalapalli, N.; Sundergopal, S. Ionizador de custo efetivo assistido por membrana de ultrafiltração para produção de água ionizada alcalina terapêutica. *J. Water Process Eng.* **2019**, *32*, 100951. [\[CrossRef\]](#)
53. Ostojic, S.M. Hydrogen-rich water as a modulator of gut microbiota? *J. Funct. Foods* **2021**, *78*, 104360. [\[CrossRef\]](#)
54. Ohta, S. Progressos recentes na medicina do hidrogênio: Potencial do hidrogênio molecular para aplicações preventivas e terapêuticas. *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2241-2252. [\[CrossRef\]](#)
55. Ichihara, M.; Sobue, S.; Ito, M.; Ito, M.; Hirayama, M.; Ohno, K. Efeitos biológicos benéficos e os mecanismos subjacentes do hidrogênio molecular - Revisão abrangente de 321 artigos originais. *Med. Gas Res.* **2015**, *5*, 12. [\[CrossRef\]](#)
56. Xiao, H.W.; Li, Y.; Luo, D.; Dong, J.L.; Zhou, L.X.; Zhao, S.Y.; Zheng, Q.S.; Wang, H.C.; Cui, M.; Fan, S.J. Hydrogen-water ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via myd88's effects on the gut microbiota. *Exp. Mol. Med.* **2018**, *50*, e433. [\[CrossRef\]](#)
57. Higashimura, Y.; Baba, Y.; Inoue, R.; Takagi, T.; Uchiyama, K.; Mizushima, K.; Hirai, Y.; Ushiroda, C.; Tanaka, Y.; Naito, Y. Efeitos da água electrolisada alcalina dissolvida em hidrogênio molecular no ambiente intestinal de ratinhos. *Med. Gas Res.* **2018**, *8*, 6-11. [\[CrossRef\]](#)
58. Ikeda, M.; Shimizu, K.; Ogura, H.; Kurakawa, T.; Umemoto, E.; Motooka, D.; Shimazu, T. A solução salina rica em hidrogênio regula a disfunção da barreira intestinal, a disbiose e a translocação bacteriana num modelo murino de sépsis. *Shock* **2018**, *50*, 640-647. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
59. Zheng, W.; Ji, X.; Zhang, Q.; Yao, W. Resposta ecológica da microbiota intestinal a administrações orais de água rica em hidrogênio e lactulose em leitões fêmeas alimentados com uma dieta contaminada com toxinas de fusarium. *Toxinas* **2018**, *10*, 246. [\[CrossRef\]](#)
60. Bordoni, L.; Gabbianelli, R.; Fedeli, D.; Fiorini, D.; Berghelm, I.; Jin, C.J.; Marinelli, L.; Di Stefano, A.; Nasuti, C. Efeito positivo de uma água reduzida electrolisada na permeabilidade intestinal, microbiota fecal e fígado num modelo animal da doença de Parkinson. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0223238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Sha, J.B.; Zhang, S.S.; Lu, Y.M.; Gong, W.J.; Jiang, X.P.; Wang, J.J.; Qiao, T.L.; Zhang, H.H.; Zhao, M.Q.; Wang, D.P.; et al. Efeitos do consumo a longo prazo de água rica em hidrogênio na atividade antioxidante e na flora intestinal de jogadoras de futebol juvenis de suzhou, china. *Med. Gas Res.* **2018**, *8*, 135-143. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Sim, M.; Kim, C.S.; Shon, W.J.; Lee, Y.K.; Choi, E.Y.; Shin, D.M. A água rica em hidrogênio reduz as respostas inflamatórias e previne a apoptose das células do sangue periférico em adultos saudáveis: Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 12130.
63. Lian, N.Q.; Shen, M.X.; Zhang, K.; Pan, J.C.; Jiang, Y.; Yu, Y.; Yu, Y.H. Beber água rica em hidrogênio alivia a quimioterapia- dor neuropática induzida através da regulação da microbiota intestinal. *J. Pain Res.* **2021**, *14*, 681-691. [\[CrossRef\]](#)
64. Tanaka, Y.; Kiuchi, M.; Higashimura, Y.; Naito, Y.; Koyama, K. Os efeitos da ingestão de água eletrolisada alcalina dissolvida em hidrogênio na consistência das fezes e na microbiota intestinal: Um ensaio aleatório em dupla ocultação. *Med. Gas. Res.* **2021**, *11*, 138-144.
65. Vorobjeva, N.V. Estimulação selectiva do crescimento da microflora anaeróbia no trato intestinal humano por redução electrolítica water. *Med. Hypotheses* **2005**, *64*, 543-546. [\[CrossRef\]](#)
66. Wan, M.L.Y.; Ling, K.H.; El-Nezami, H.; Wang, M.F. Influência de componentes alimentares funcionais na saúde intestinal. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2019**, *59*, 1927-1936. [\[CrossRef\]](#)
67. Marcial, G.; Rodríguez, C.; Medici, M.; de Valdez, G.F. New approaches in gastritis treatment. In *Gastritis and Gastric Cancer-New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments*; Tonino, P., Ed.; Intech: Rijeka, Croácia, 2011; pp. 153-176.
68. Padmavathi, V.; Nagaraju, B.; Shampalatha, P.; Nirmala, M.; Fareeda, B.; Susan, T. Conhecimentos e factores que influenciam a gastrite entre alunos de várias universidades em modo à distância, em centros de estudo seleccionados em redor da cidade de Bangalore, com vista a fornecer um panfleto. *Sch. J. Appl. Med. Sci.* **2013**, *1*, 101-110.
69. Jannathul, F.; Noorzaid, M.; Norain, A.; Dini, S.; Nurul, H.; Nurulnasuha, N. A descriptive study on lifestyle factors influencing gastritis among university students of unkl rcmp in malaysia. *Indian J. Nat. Sci.* **2016**, *6*, 10753-10756.
70. Khanzode, S.S.; Khanzode, S.D.; Dakhale, G.N. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer. *Cancer Lett.* **2003**, *195*, 27-31. [\[CrossRef\]](#)
71. Jia, Y.T.; Wei, W.; Ma, B.; Xu, Y.; Liu, W.J.; Wang, Y.; Lv, K.Y.; Tang, H.T.; Wei, D.; Xia, Z.F. A ativação de p38 mapk por espécies reactivas de oxigênio é essencial num modelo de lesão da mucosa gástrica induzida por stress em ratos. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 7808-7819. [\[CrossRef\]](#)
72. Kishino, M.; Nakamura, S.; Shiratori, K. Características clínicas e endoscópicas do cancro gástrico indiferenciado em doentes com gastrite atrofica grave. *Intern. Med.* **2016**, *55*, 857-862. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Richter, J.E. Dyspepsia: Causas orgânicas e características diferenciais da dispepsia funcional. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* **1991**, *182*, 11-16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Talley, N.J.; Goodsall, T.; Potter, M. Functional dyspepsia. *Aust. Prescr.* **2017**, *40*, 209-213. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Yamawaki, H.; Futagami, S.; Wakabayashi, M.; Sakasegawa, N.; Agawa, S.; Higuchi, K.; Kodaka, Y.; Iwakiri, K. Gestão da dispepsia funcional: estado da arte e terapias emergentes. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2018**, *9*, 23-32. [\[CrossRef\]](#)

-
76. Liebrechts, T.; Adam, B.; Bredack, C.; Gururatsakul, M.; Pilkington, K.R.; Brierley, S.M.; Blackshaw, L.A.; Gerken, G.; Talley, N.J.; Holtmann, G. Small bowel homing t cells are associated with symptoms and delayed gastric empepsia funcional. *Am. J. Gastroenterol.* **2011**, *106*, 1089-1098. [[CrossRef](#)]
77. Addula, M.; Wilson, V.E.D.; Reddymasu, S.; Agrawal, D.K. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2018**, *14*, 831-840. [[CrossRef](#)]
78. Xue, J.; Shang, G.; Tanaka, Y.; Saihara, Y.; Hou, L.; Velasquez, N.; Liu, W.; Lu, Y. Inibição dependente da dose de lesão gástrica por hidrogénio em água potável electrolisada alcalina. *BMC Complement. Altern. Med.* **2014**, *14*, 81. [[CrossRef](#)]
79. Bertoni, M.; Olivieri, F.; Manghetti, M.; Boccolini, E.; Bellomini, M.G.; Blandizzi, C.; Bonino, F.; Del Tacca, M. Efeitos de uma água mineral alcalina com bicarbonato nas funções gástricas e na dispepsia funcional: um estudo pré-clínico e clínico. *Pharmacol. Res.* **2002**, *46*, 525-531. [[CrossRef](#)].
80. Fakhoury, M.; Negrulj, R.; Mooranian, A.; Al-Salami, H. Inflammatory bowel disease: Aspectos clínicos e tratamentos. *J. Inflamm. Res.* **2014**, *7*, 113-120. [[CrossRef](#)]
81. Seril, D.N.; Liao, J.; Yang, G.Y.; Yang, C.S. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: Estudos em humanos e modelos animais. *Carcinogenesis* **2003**, *24*, 353-362. [[CrossRef](#)]
82. Barrett, J.C.; Hansoul, S.; Nicolae, D.L.; Cho, J.H.; Duerr, R.H.; Rioux, J.D.; Brant, S.R.; Silverberg, M.S.; Taylor, K.D.; Barmada, M.M.; et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for crohn's disease. *Nat. Genet.* **2008**, *40*, 955-962. [[CrossRef](#)]
83. Schindler, C.; Levy, D.E.; Decker, T. Jak-stat signaling: From interferons to cytokines. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 20059-20063. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Hunter, C.A. New il-12-family members: Il-23 e il-27, citocinas com funções divergentes. *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 521-531. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Atreya, I.; Atreya, R.; Neurath, M.F. Nf-kappab in inflammatory bowel disease. *J. Intern. Med.* **2008**, *263*, 591-596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Sugimoto, K. Role of stat3 in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2008**, *14*, 5110-5114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. D'Inca, R.; Cardin, R.; Benazzato, L.; Angriman, I.; Martines, D.; Sturniolo, G.C. Oxidative DNA damage in the mucosa of ulcerative colitis increases with disease duration and dysplasia. *Inflamm. Bowel Dis.* **2004**, *10*, 23-27. [[CrossRef](#)]
88. Hussain, S.P.; Amstad, P.; Raja, K.; Ambs, S.; Nagashima, M.; Bennett, W.P.; Shields, P.G.; Ham, A.J.; Swenberg, J.A.; Marrogi, A.J.; et al. Aumento da carga de mutação do p53 em tecido do cólon não canceroso de colite ulcerosa: Uma doença inflamatória crônica propensa ao cancro. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3333-3337.
89. Fujita, K.; Seike, T.; Yutsudo, N.; Ohno, M.; Yamada, H.; Yamaguchi, H.; Sakumi, K.; Yamakawa, Y.; Kido, M.A.; Takaki, A.; et al. O hidrogénio na água potável reduz a perda neuronal dopaminérgica no rato 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina modelo da doença de Parkinson. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e7247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Sobue, S.; Yamai, K.; Ito, M.; Ohno, K.; Ito, M.; Iwamoto, T.; Qiao, S.; Ohkuwa, T.; Ichihara, M. A ingestão oral e inalatória simultânea de hidrogénio molecular suprime aditivamente as vias de sinalização em roedores. *Mol. Cell. Biochem.* **2015**, *403*, 231-241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Ostojic, S.M. Hidrogénio molecular: Um gás inerte torna-se clinicamente eficaz. *Ann. Med.* **2015**, *47*, 301-304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]