

ESTRESSE OXIDATIVO E PLANTAS COM AÇÃO ANTIOXIDANTE

OXIDATIVE STRESS AND PLANTS WITH ANTIOXIDANT ACTION



ANDRÉ LUIZ DO NASCIMENTO

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Cruzeiro do Sul em 2007; Especialista em Análises Clínicas pela Universidade de Santo Amaro em 2009; Professor de Ensino Fundamental II e Médio – Ciências – na EMEF Deputado João Sussumu Hirata e Professor de Educação Básica II – Biologia na EE Professora Zenaide Godoy de Oliveira Carvalho

RESUMO

O presente artigo irá abordar os mecanismos de geração de radicais livres no organismo, envolvendo os principais mecanismos de danos oxidativos nas células e em biomoléculas. Descreverá ainda mecanismos de defesa antioxidante e citoproteção do próprio organismo e quais substâncias endógenas e exógenas estão envolvidas. Para combater os radicais livres, o organismo dispõe de muitas defesas antioxidantes, neutralizando ou sequestrando estas moléculas. Porém, muitas vezes, esse sistema não responde de forma suficiente, resultando no estresse oxidativo, aumentando a taxa de radicais livres no organismo, acarretando lesões em células, tecidos e biomoléculas, podendo resultar em patologias como: doenças respiratórias, cardiovasculares, renais, oftalmológicas, neurológicas, envelhecimento e mutações no DNA que podem acarretar em neoplasias e doenças degenerativas. Determinadas substâncias, como poluentes e xenobióticos podem acentuar a produção de radicais livres, agravando o estresse oxidativo. Antioxidantes naturais e sintéticos têm sido recomendados para o tratamento e controle destas doenças, exibindo um elevado potencial antioxidante. No entanto, são necessários cuidados e atenção quanto ao seu uso.

Palavras-chave: Radicais Livres; Estresse Oxidativo; Antioxidantes; Plantas Medicinais, Compostos Naturais.

ABSTRACT

This article will discuss the mechanisms of free radical generation in the body, involving the main mechanisms of oxidative damage in cells and biomolecules. It will also describe the body's own antioxidant and cytoprotective defense mechanisms and which endogenous and exogenous substances are involved. To combat free radicals, the body has many antioxidant defenses, neutralizing or sequestering these molecules. However, often this system does not respond sufficiently, resulting in oxidative stress, increasing the rate of free radicals in the body, causing damage to cells, tissues and biomolecules, which can result in pathologies such as respiratory, cardiovascular, renal, ophthalmic and neurological diseases, ageing and DNA mutations that can lead to neoplasms and degenerative diseases. Certain substances, such as pollutants and xenobiotics, can increase the production of free radicals, aggravating oxidative stress. Natural and synthetic antioxidants have been recommended for the treatment and control of these diseases, showing a high antioxidant potential. However, care and attention are needed when using them.

Keywords: Free Radicals; Oxidative Stress; Antioxidants; Medicinal Plants, Natural Compounds.

INTRODUÇÃO

Os radicais livres são produzidos continuamente durante os processos metabólicos e atuam como mediadores para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, desempenhando funções relevantes no metabolismo. As principais fontes destas moléculas são as organelas citoplasmáticas que metabolizam o oxigênio, o nitrogênio e o cloro, gerando grande quantidade de metabólitos (SHAMI & MOREIRA, 2004). Essas moléculas podem ser geradas de diversas formas, sendo as principais: subprodutos da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria e de reações de detoxificação no fígado (peroxissomos), no sistema enzimático do citocromo P-450. A sua geração ocorre ainda no retículo endoplasmático e nas células do sistema imunológico; neste último caso, os radicais livres desempenham função essencial, qual seja combater infecções bacterianas e agentes parasitários. Fatores ambientais relacionados como: consumo de álcool e cigarro, exposição à poluição atmosférica, radiações ionizantes, agrotóxicos, compostos xenobióticos e infecções virais também podem acentuar a produção de radicais livres (MARZZOCO & TORRES, 2015).

Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares. Danos na molécula de ácido desoxirribonucléico (DNA), causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese (BIANCHI & ANTUNES – 1999).

A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos leva ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos. As células dispõem de sistemas enzimáticos, atuando como

antioxidantes, inibindo e reduzindo as lesões causadas pelos radicais livres nas células. A ação conjunta da superóxido dismutase, e da catalase, por exemplo, converte superóxido em água. (MARZZOCO & TORRES - 2015). Há ainda as enzimas chamadas glutathione-S-transferases, as quais agem detoxificando agentes alquilantes, incluindo herbicidas, pesticidas e xenobióticos, através da catalização das reações destes agentes com o grupo sulfidríla (SH) da glutathione, neutralizando-os e tornando-os mais facilmente metabolizáveis (BELLO-KLEIN,2002).

Além de enzimas, o organismo conta com a proteção de antioxidantes de baixa massa molar, como as vitaminas A, C, E e os carotenóides. Em doses elevadas, entretanto, a vitamina C atua como pró oxidante, portanto é necessário cautela quanto à suplementação alimentar com estas substâncias. Em condições normais do metabolismo celular, os mecanismos de defesa contra radicais livres permitem homeostase. Porém quando ocorre um aumento na produção destas EROS, a capacidade protetora de agentes antioxidantes é ultrapassada, resultando em estresse oxidativo, ou seja, a indução de danos celulares por estas espécies. (MARZZOCO & TORRES - 2015).

A detecção direta das EROS em sistemas biológicos é dificultada por suas concentrações extremamente baixas e por suas altas velocidades de reação, e elevada instabilidade (FERREIRA & MATSUBARA,1997). Métodos indiretos são então, realizados com o objetivo de estimar a produção de EROS por meio de dosagem sanguínea, tecidual ou na urina, por métodos espectrofotométricos e cromatométricos, através de parâmetros como a atividade enzimática (super oxido dismutase e catalase), e/ou a concentração de tripeptídeos, avaliando os produtos da peroxidação lipídica como os dienos conjugados, a quimioluminescência urinária e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, como aldeídos, além dos subprodutos da peroxidação protéica, os subprodutos do dano ao DNA, assim como os níveis de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. (LAGUNA *et al*, 2007).

Quanto à prevenção e tratamento, diversos compostos têm sido isolados e estudados para controlar os radicais livres do organismo. Os compostos fenólicos e carotenóides, encontrados frequentemente em vegetais, cuja ação antioxidante foi comprovada, merecem grande destaque. Os compostos fenólicos mais estudados, os ácidos caféico, gálico e elágico podem inibir a peroxidação lipídica (BIANCHI & ANTUNES; 1999). Já entre os carotenóides, o licopeno merece grande destaque (SHAMI & MOREIRA, 2004).

RADICAIS LIVRES E SEUS EFEITOS NO ORGANISMO, CONTEXTO GERAL

Nos sistemas biológicos, durante o metabolismo e quebra de biomoléculas ocorrem reações de oxidação e redução, envolvendo um conjunto de enzimas que catalisam as reações redox, formando água como produto. Porém, a redução parcial do oxigênio, por adição de um elétron de cada vez, gera radicais livres, isto é, espécies químicas independentes e que contém um ou mais elétrons não pareados na orbital externa. Essas espécies, em geral são instáveis e altamente reativas.

Quando reagem com uma molécula, geram outro radical livre, iniciando uma reação em cadeia. (MARZZOCO & TORRES, 2015; MAYES & BOTHAM, 2019).

Um radical livre pode ser definido como uma espécie química que possui um elétron não pareado, isto é, ocupando um orbital atômico ou molecular sozinho. Isso o torna muito estável, altamente reativo e com uma enorme capacidade para combinar-se inespecificamente com as diversas moléculas integrantes da estrutura celular e derivados de cada uma delas. (NELSON – 2018). Fragmentos ou metabólitos de uma determinada molécula também pode ser considerados como radicais livres. (CHEESEMAN & SLATER, 1996). São formados em um cenário de reações de óxido-redução, isto é, ou cedem o elétron solitário, oxidando-se, ou recebem outro, reduzindo-se. (FERREIRA & MATSUBARA, 1997) Estes radicais irão causar alterações nas células, agindo diretamente sobre alguns componentes celulares. Os ácidos graxos poliinsaturados das membranas, por exemplo, são muito vulneráveis ao ataque de radicais livres. Estas moléculas desencadeiam reações de oxidação nos ácidos graxos da membrana lipoprotéica, denominadas de peroxidação lipídica, que afetarão a integridade estrutural e funcional da membrana celular, alterando sua fluidez e permeabilidade. Além disso, os produtos da oxidação dos lipídios da membrana podem causar alterações em certas funções celulares, além de gerar outras EROS, amplificando o dano às macromoléculas. Os radicais livres podem provocar também modificações nas proteínas celulares, resultando em sua fragmentação, em certos casos, ativação ou inativação de certas enzimas devido à reação dos radicais livres com aminoácidos constituintes da cadeia polipeptídica. A reação de radicais livres com ácidos nucléicos também foi observada, gerando mudanças em moléculas de DNA e acarretando certas aberrações cromossômicas. Além destes efeitos indiretos, há a ação tóxica resultante de altas concentrações de íon superóxido e peróxido de hidrogênio na célula. (MORAIS *et al*, 2005; BIANCHI & ANTUNES, 1999; MARZZOCO & TORRES - 2015).

SISTEMA DE DEFESA CONTRA OS RADICAIS LIVRES NO ORGANISMO

Os sistemas biológicos se defendem contra a agressão dos Radicais Livres e outras espécies reativas de oxigênio, convertendo estas espécies em oxigênio pela oxidação, ou em água por redução. O efeito prejudicial dos Radicais Livres ocorre quando eles estão em quantidade excessiva no organismo, ultrapassando a capacidade do organismo de neutralizá-los com os seus sistemas naturais (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2015).

O sistema de defesa antioxidante nas células eucarióticas está presente tanto no citoplasma quanto nas membranas celulares e pode ser de: (1) Neutralização enzimática, o qual envolve como principais enzimas: superóxido dismutase; catalase e glutathione peroxidase, entre outras e (2) Neutralização não enzimática, a qual envolve principalmente compostos exógenos, sendo a maior parte obtidos pela dieta, como: cisteína; α -tocoferol (vitamina E); curcumina; ácido ascórbico (vitamina

C); β -caroteno; Flavonóides; Proteínas do plasma; Selênio; Glutathione; Clorofilina; L-cisteína; curcumina, dentre outros. (MARZZOCO & TORRES - 2015; OLSZEWER, 1995).

Segundo BIANCHI & ANTUNES, 1999, os antioxidantes atuam em diferentes níveis na proteção dos organismos. Os principais mecanismos de defesa contra radicais livres são:

- a) Inibição das reações em cadeia com metais, principalmente o ferro e o cobre.
- b) Os antioxidantes são capazes de interceptar os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na interceptação dos radicais livres.
- c) Outro mecanismo de proteção é o reparo das lesões causadas pelos radicais, baseado na remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas.
- d) Em algumas situações pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta a geração desses radicais com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase que reagem com os compostos oxidantes e protegem as células e os tecidos do estresse oxidativo. Em adição aos efeitos protetores dos antioxidantes endógenos, a inclusão de antioxidantes na dieta é de grande importância e o consumo de frutas e vegetais está relacionado com a diminuição do risco do desenvolvimento de doenças associadas ao acúmulo de radicais livres.

A atuação dos antioxidantes *in vivo*, mostrada na figura 1, depende de fatores como: tipos de radicais livres formados; onde e como são gerados esses radicais e dosagem. Desta forma, é possível que um antioxidante atue como protetor em determinado sistema, mas que falhe na proteção, ou mesmo que aumente as lesões induzidas em outros sistemas, ou tecidos (BIANCHI & ANTUNES, 1999; NELSON & COX 2018, VOET - 2014).

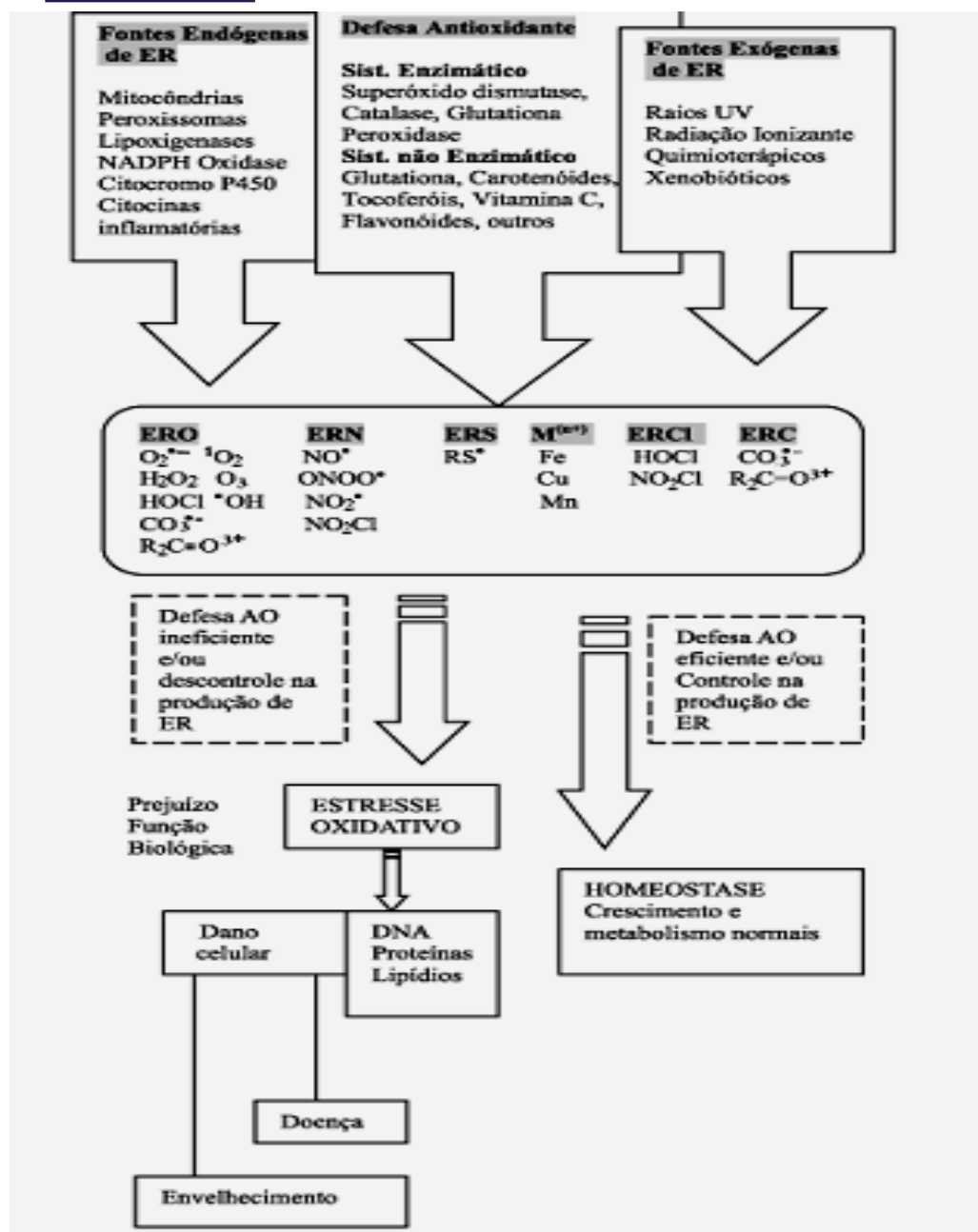


Figura 01: Diagrama ilustrando o sistema de balanço oxidativo e suas interações (VOET- 2014).

PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS DO ESTRESSE OXIDATIVO NO ORGANISMO

Os radicais livres formam-se em condições fisiológicas em proporções fisiológicas em proporções controladas pelos mecanismos defensivos celulares. Entretanto, em diversas situações, como exposição à poluentes, xenobióticos, agrotóxicos, disfunções metabólicas, dislipidemias, dieta inadequada, entre outros fatores, a produção de EROS pode aumentar de forma bastante significativa, em contrapartida ao nível de antioxidantes, ocorrendo assim, um desequilíbrio entre antioxidantes e pró oxidantes, definido como estresse oxidativo, que pode resultar de uma situação em que há uma diminuição dos níveis das enzimas antioxidante, uma elevada velocidade na produção de EROS, ou ambas as situações simultaneamente. (GARCEZ *et al*, 2004).

Diversas condições clínicas têm sido relacionadas ao estresse oxidativo, sendo importante analisar se o aumento na geração de EROS é a causa ou consequência de uma determinada patologia. (ABDALLA, 2021)

As consequências do estresse oxidativo podem ser variadas, de acordo com o tipo celular e com sua intensidade. Segundo HALLIWELL & GUTTERIDGE (2015), os principais efeitos são:

1. **Proliferação celular:** algumas células podem responder ao estresse oxidativo através do aumento da taxa de divisão celular. Pode ainda ocorrer perda de controle do ciclo celular. Em relação às neoplasias, estudos apontam que as lesões no DNA por radicais livres são importantes na fase de iniciação na carcinogênese, embora atualmente se considere que as EROS possam ser importantes também na fase de promoção tumoral, devido à ação delas no controle da proliferação celular. (BERRA *et al*, 2006; BARREIROS *et al*, 2006).

2. **Adaptação:** aumento das defesas celulares, como catalase, superóxido dismutase e glutathione, deixando a célula totalmente, parcialmente ou superprotegida (a célula estará mais resistente frente a futuros insultos oxidativos mais intensos). Além disto, os alvos de dano oxidativo podem ser redirecionados, ou ainda, a produção basal de ERO pode ser reduzida.

3. **Dano celular:** pode envolver dano a um ou mais tipos de biomoléculas, como lipídios, proteínas, DNA, carboidratos, podendo alterar a funcionalidade do código genético, células, tecidos e órgãos. Em casos de dano menor, a célula pode sobreviver com algum dano oxidativo persistente e irreparável, ou ainda promover o seu reparo.

4. **Senescência:** sobrevivência da célula, mas com o sistema de divisão celular comprometido.

5. **Morte celular:** após o dano a célula pode desencadear o processo de morte celular. Danos oxidativos ao DNA, mitocôndria, ou em outros alvos celulares, podem causar morte celular por apoptose ou por necrose.

É evidente que, em alguns casos, as espécies reativas são a causa primária de lesão, como em algumas cardiopatias (BARREIROS *et al*, 2006).

O estresse oxidativo também causa abertura dos canais iônicos na membrana da mitocôndria, conhecidos como poros de transição, liberação da proteína citocromo c, que provoca a ativação de diversas enzimas executoras da morte celular apoptótica, as caspases, culminando na apoptose (FERRARI, 2000). Neste sentido, sabe-se que o citocromo c liberado forma um complexo com a proteína ativadora da apoptose (Apaf-1) que cliva as caspases, enzimas ricas em cisteína que clivam

o ácido aspártico e outros aminoácidos, ativando-as para a degradação do DNA e a morte celular (FERRARI, 2000). Muitas formas de lesão tecidual podem promover um aumento de reações radiculares, como a peroxidação lipídica, em decorrência da inativação de antioxidantes teciduais e da descompartimentalização de metais de dentro das células. As lesões traumáticas do cérebro e coluna vertebral aumentam a disponibilidade de ferro para a catalise da formação de radicais livres iniciadores da peroxidação lipídica, que contribui para a degeneração dos tecidos. Por outro lado, o aumento da LPO nos músculos de pacientes com distrofia muscular pode ser apenas uma consequência da lesão. (ABDALLA,2021).

Todas as classes de biomoléculas podem ser atacadas pelos radicais livres, sendo que a ordem de preferência de ataque depende de muitos fatores, como o local onde a espécie reativa é gerada, a habilidade de uma biomolécula ser oxidada e a disponibilidade de íons metálicos associados a essa biomolécula. No entanto, os lipídios são provavelmente os mais suscetíveis, já que estes estão mais expostos nas membranas celulares, como os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI). A destruição oxidativa dos AGPI, conhecida como peroxidação lipídica, conforme já descrito, se processa em uma reação em cadeia autoperpetuadora, que pode lesar diretamente a estrutura da membrana e indiretamente demais componentes celulares pela produção de aldeídos reativos. Foi estabelecido o seu envolvimento casual em lesões teciduais como hepatotoxicidade por tetracloreto e aterosclerose. (CHEESEMAN & SLATER, 1996).

É evidente que a peroxidação lipídica esteja na modificação oxidativa de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), tendo aldeídos como produtos formados, que reagem com a apolipoproteína B, fazendo alterações em seus receptores, levando-a a ser varrida pelos macrófagos de modo descontrolado, com o desenvolvimento de células espumosas cobertas por lipídeos, que se acumulam no endotélio, acarretando em lesão aterosclerótica. Com a progressão desta patologia, a grande maioria destas células morre, gerando aglomerados gordurosos que formarão as placas de ateroma. As principais manifestações clínicas desse processo são o infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e aneurismas (ESTERBAUER *et al*, 1996).

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, frequentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, mas a produção de uma grande quantidade de radicais livres pode causar danos e morte celular (BELLO-KLEIN,2002).

POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE PLANTAS MEDICINAIS E ALIMENTOS FUNCIONAIS

Desde os primórdios da antiguidade, diferentes espécies de vegetais, bem como seus componentes (raiz, caule, folhas, flores e frutos) têm sido utilizados para o tratamento de diversas patologias (HERRMANN *et al*, 2008).

A busca por substâncias naturais vem aumentando nos últimos anos, principalmente pelo fato de muitos terem uma ação mais eficiente e com menos reações adversas em relação aos antioxidantes sintéticos. As plantas são uma importante fonte de produtos naturais biologicamente

ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para a síntese de diversos fármacos. (MARCOLIN *et al*, 2008). Considerando que o Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, principalmente em relação aos Biomas: Mata Atlântica e Floresta Amazônica, a pesquisa de novas substâncias com potencial terapêutico torna-se bastante promissora (DIAS, 1996).

Dentre os principais compostos derivados de plantas que atuam na defesa antioxidante, podemos descrever:

a) Compostos fenólicos: são os antioxidantes mais abundantes da dieta e numerosos estudos *in vitro* indicam que polifenóis encontrados em plantas podem efetivamente participar de processos que possam ter implicações anti-carcinogênicas e anti-aterogênicas. (CERQUEIRA *et al*, 2007).

A presença dos compostos fenólicos em plantas tem sido muito estudada por estes apresentarem atividades farmacológica e antinutricional e por inibirem a oxidação lipídica e a proliferação de fungos, além de participarem de processos responsáveis pela cor, adstringência e aroma em vários alimentos (SOARES,2002).

Os ácidos fenólicos são algumas das substâncias que constituem o grupo dos compostos fenólicos. Caracterizam-se por terem um anel benzênico, um grupamento carboxílico e um ou mais grupamentos de hidroxila e/ou metoxila na molécula, conferindo propriedades antioxidantes. Estão presentes nos vegetais na forma livre ou ligados a açúcares (glicosídeos) e proteínas (SOARES, 2002). Os ácidos fenólicos mais estudados são: o ácido caféico, o ácido gálico e o ácido elágico. Em pesquisas realizadas com vários ácidos fenólicos, o clorogênico e o caféico demonstraram uma elevada ação inibitória sobre a peroxidação de células como eritrócitos e monócitos (MORAIS *et al*, 2005. SOARES,2002). O ácido elágico, encontrado principalmente na uva, morango e nozes, tem sido efetivo na prevenção do desenvolvimento do câncer induzido pelas substâncias do cigarro. A curcumina sequestra os radicais livres e inibe a peroxidação lipídica, agindo na proteção celular das macromoléculas celulares, incluindo o DNA, dos danos oxidativos. (MORAIS *et al*, 2005).

b) Flavonóides : Os flavonóides atuam como antioxidantes na inativação dos radicais livres, tendo a capacidade de doar átomos de hidrogênio e, portanto, inibir as reações em cadeia provocadas pelos radicais livres. Os flavonóides mais investigados são: a quercetina, a miricetina, a rutina e a naringenina. (BIANCHI & ANTUNES, 1999). A quercetina, um dos mais potentes flavonóides antioxidantes, foi identificado e isolado de várias plantas como maçã, alho, cebola, uva e seus derivados, chá verde e limão, inibindo a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio aumenta o nível de enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase (Gpx). (HERRMANN *et al*, 2008).

Vários estudos apontam uma relação inversa entre o consumo de flavonóides na dieta e o desenvolvimento de neoplasias (BIANCHI & ANTUNES – 1999), sendo que flavonóides como a

miricetina, quercetina e rutina foram bastante efetivos na inibição dos danos oxidativos induzidos pelo H₂O₂ no DNA de linfócitos humanos (MORAIS *et al*- 2005).

c)Antocianinas : são flavonóides que se encontram largamente distribuídos na natureza e são responsáveis pela maioria das cores azul, violeta e todas as tonalidades de vermelho que aparecem em flores, frutos, algumas folhas, caules e raízes de plantas e atuam como potentes antioxidantes, combatendo os radicais livres e espécies reativas do oxigênio. (ABE *et al*, 2007) . Outro tipo de antocianina é a miricetina encontrada em determinadas frutas como cereja, ameixa e uva, sendo que um alto consumo deste polifenol implica em ocorrência reduzida de câncer de próstata. (KNEKT *et al*, 2002).

D) Carotenóides : são pigmentos naturais presentes nas frutas e vegetais (cenouras, tomates, espinafre, laranjas, pêssegos, entre outros, tendo como destaque o β -caroteno, a principal fonte de vitamina A no organismo (BARREIROS *et al*, 2006). Testes *in vitro* e *in vivo* sugerem que os carotenóides são potentes antioxidantes, sequestrando e inativando os radicais livres, removendo os radicais peróxidos, modulando o metabolismo carcinogênico, inibindo a proliferação celular, estimulando a comunicação entre células (junções *gap*), e elevando a resposta imune. O licopeno, encontrado em vegetais de cor avermelhada, como tomate, goiaba, melancia, mamão e pitanga, possui uma elevada ação antioxidante, atuando na prevenção do envelhecimento e de neoplasias (SHAMI & MOREIRA, 2004). A astaxantina é um carotenóide encontrados principalmente em determinadas algas, no salmão e no camarão e sequestra radicais livrese tem uma maior atividade antioxidante na comparação com os demais carotenóides. Seu tamanho molecular permite a passagem pela barreira hematoencefálica, sendo um importante uma agente antioxidante atuante no cérebro. Atualmente é comercializado como suplemento alimentar (OLIVEIRA, 2005)

A pesquisa e o desenvolvimento de novos agentes com potencial terapêutico envolvem as principais etapas: coleta, identificação da espécie, busca de conhecimentos populares e etnofarmacológicos da espécie em questão, registro botânico, extração dos constituintes químicos, separação, identificação e dosagem dos princípios ativos envolvidos na atividade farmacológica atribuída à espécie em questão e testes biológicos *in vitro* e *in vivo* (RITCHER *et al*, 2002).

Sabe-se que os radicais livres estão envolvidos em diversas patologias, fato que despertou um grande interesse pela busca de antioxidantes naturais contidos em vegetais e frutas, cuja correlação entre o seu elevado consumo e o baixo risco de desenvolver doenças crônicas estão cientificamente comprovados Além de conter diversos nutrientes, como vitaminas, minerais e fibras, os vegetais, estes contêm compostos fitoquímicos, isto é, aqueles que não considerados nutrientes essenciais. Estes compostos provavelmente se desenvolveram como parte do mecanismo de defesa das plantas, porém contém importantes atividades biológicas, muitas delas envolvidas na defesa celular, na modulação de enzimas de detoxificação, estimulação do sistema imune, redução de agregação plaquetária, modulação do colesterol e do metabolismo hormonal, redução da pressão sanguínea, efeitos antioxidantes, antimicrobianos e antifúngicos. Dos principais fitoquímicos envolvidos na ação

antioxidante e na citoproteção destacam-se os compostos fenólicos, terpenos oxidados, taninos, alcalóides, ligninas, cafeína e aminas. Essas substâncias, além de antioxidantes, exercem diversas funções ecológicas de extrema importância na relação de competição nos ecossistemas terrestres, como polinização, alelopatia e defesa contra agentes patógenos (HERRMANN *et al*, 2008).

Diversas especiarias também têm despertado o interesse pelo seu potencial antioxidante. O alecrim apresenta em sua composição, o carnosol e o ácido carnosólico, que elevam os níveis de enzimas antioxidantes e previnem danos ao DNA, além do ácido ursólico e do rosmanol, que apresentam uma elevada atividade antioxidante, eliminando o óxido nítrico e o peroxinitrito, resultantes do processo inflamatório. O açafrão-da-terra é rico em curcumina, um flavonóide com efeitos antioxidantes, antimutagênicos e antiinflamatórios. Este composto induz a síntese de glutathione peroxidase, bem como a atividade da glutathione S – transferase, um importante agente detoxificador e hepatoprotetor, inibindo seletivamente a ação de algumas enzimas do citocromo P-450 (MOREIRA, 2004).

As frutas cítricas são importantes no processo de detoxificação pela presença do complexo C, flavonóides e ácido ascórbico, além de fibras solúveis que auxiliam na redução e quelação de metais pesados e outros xenobióticos. Os flavonóides tangerina e nobiletina, isolados destes alimentos, possuem uma elevada ação inibitória da proliferação tumoral, além de auxiliar na ativação de enzimas detoxificantes. O limnóide, um terpeno identificado em cítricos, atua como quimiopreventivo, induzindo as enzimas de fase I e II do sistema de biotransformação de xenobióticos, tornando-os mais solúveis e facilmente excretáveis. (HERRMANN *et al*, 2008).

O consumo de vinho tinto em dosagens moderadas também pode ser considerado um fator de prevenção do estresse oxidativo e patologias decorrentes, pelo seu elevado teor de polifenóis como flavonóides, antocianinas e taninos. Seus efeitos preventivos e farmacológicos estão atribuídos à melhora do metabolismo de lipídeos, aumento da atividade antioxidante e varredura de lipoproteínas das artérias, além da proteção de disfunções neurológicas e ação antitumoral, inibindo a proliferação tumoral e estimulando a apoptose de células malignas (HERRMANN *et al*, 2008).

Testes *in vitro* apontaram um elevado teor de compostos fenólicos e uma elevada atividade antioxidante e sequestrante de diversas frutas, principalmente a acerola, o cajú, a goiaba e a ciriguela, cuja ação sequestrante foi mais efetiva em comparação com antioxidantes de referência, como o BHT e o ácido ascórbico. A maior atividade antioxidante destas frutas, provavelmente é potencializada pelo elevado teor de vitamina C que estas possuem (MELO *et al*, 2008).

A *Eugênia jambolana*, conhecida como jabolão (figura 02) é popularmente conhecida pelas suas propriedades medicinais, sendo que a casca e as folhas desta espécie apresentam atividade hipoglicemiante, antidiabética, anti-inflamatória e antitumoral. (VIZZOTTO & PEREIRA, 2008). Dos extratos de folhas foram isolados flavonóides com uma elevada atividade antioxidante superiores às da rutina, antioxidante utilizado como controle positivo (PLAZA *et al*, 2006). Seus frutos exibiram um elevado teor de antocianinas e flavonóides como ácido elágico, quercetina e miricetina e a atividade antioxidante testada pelo ensaio DPPH também apresentou uma forte atividade sequestradora de

radicais livres, em comparação com antioxidantes de referência, como o trolox e a rutina (PLAZA *et al*, 2006; VIZZOTTO & PEREIRA, 2008).



Figura 02: Folhas e frutos de *Eugenia jambolana* (VIZZOTTO & PEREIRA, 2008).

A *Araucaria angustifolia* (figura 03), uma conífera endêmica das regiões Sul e Sudeste do Brasil e ameaçada de extinção devido ao extenso desmatamento, possui um elevado potencial quanto à sua atividade citoprotetora, tendo vários estudos confirmados quanto à sua ação antioxidante pela presença de biflavonóides em seu extrato, envolvidos em uma elevada atividade antioxidante superior à antioxidantes de referência em ensaios como quercetina e trolox, sequestrando radicais livres e inibindo a LPO. Estes biflavonóides apresentaram ainda ação quelante com íons metálicos envolvidos na produção de EROS, como ferro, cobre e alumínio, além de apresentar efeitos antimutagênicos, protegendo o DNA de danos oxidativos e quebras de fita de DNA por radicais livres e radiação UV, exercendo ainda ação fotoprotetora, inibindo a formação de dímeros de pirimidina por raios UV-B (YAMAGUCHI, 2004; DIAZ, 2005).



Figura 03: *Araucária augustifolia* (DIAZ,2005)

Bidens pilosa, conhecida popularmente como picão preto, é amplamente utilizada na medicina popular, principalmente como anti-inflamatório e na cicatrização de feridas. Vários estudos apontam que esta planta apresenta um elevado teor de polifenóis. Testes in vitro apontaram uma elevada ação sequestrador de radicais DPPH• e OH•. Nos ensaios in vivo realizados em camundongos submetidos ao estresse oxidativo pela exposição ao tetracloreto de carbono - CCl₄, o extrato desta planta exerceu uma relevante inibição na LPO, proteção contra danos às proteínas e ao DNA, aumentando ainda a eficiência de enzimas antioxidantes. Exerceu ainda uma elevada ação citotóxica e seletiva em células neoplásicas, aumentando em cerca de 40% a sobrevivência dos animais portadores de tumores estudados, tendo, portanto um elevado potencial antitumoral (KVICINSKI, 2007).

As algas também têm recebido atributos de possuírem um alto potencial quanto à ação preventiva de diversas patologias, incluindo ação antioxidante, antitumoral e citoprotetora. Estudos com os lipídios presentes na constituição da *Porphyra* foi analisada e testada sua atividade antioxidativa: descobriu-se que esta alga possui atividade antioxidante de comportamento similar ao hidroxitolueno butilado (BHT), utilizado como conservante em óleos vegetais. Foram determinados níveis significantes de selênio nas algas deste gênero, essencial às defesas antioxidantes. Algas do gênero *Fucus* exibiram uma elevada inibição da oxidação da LDL, além de exercer ação seqüestrante em radicais livres (OLIVEIRA, 2005).

Extratos de *Halimeda incrassata*, uma Clorophyta exibiram uma significativa proteção contra danos oxidativos em tecidos nervosos de ratos (RIVERO *et al*, 2003).

Foram realizados ensaios envolvendo extratos de *Spirulina* em células hepáticas estreladas, cuja proliferação está associada a quadros de fibrose hepática e neoplasias, e teve significativa

atuação antioxidante em ambos os ensaios, antiproliferativa nas células tumorais e indutora de apoptose nas células estreladas (LI-CHEN *et al*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Á partir do desenvolvimento deste trabalho podemos tirar as seguintes conclusões:

Os radicais livres são próprios do metabolismo energético, sendo gerados constantemente em nosso organismo, não sendo agentes patológicos, desde que sejam produzidos de forma equilibrada, o sistema antioxidante atue com eficiência e o balanço oxidativo esteja normalizado.

Os processos fisiopatológicos decorrentes dos radicais livres não se dão pela sua produção, mas sim pelo seu acúmulo no organismo pela sua produção excessiva por agentes pró-oxidantes e metabolismo exarcebado e/ou pela carência e deficiência do sistema antioxidante, o que resulta no estresse oxidativo, que pode acarretar em efeitos lesivos em importantes biomoléculas, membranas e genoma da célula, acarretando em efeitos deletérios, alterações e/ou inativação de importantes funções e mutagênese.

A presença e / ou acúmulo de xenobióticos no organismo constitui um fator agravante na incidência do estresse oxidativo, já que muitos deles produzem radicais livres com um elevado potencial lesivo.

Os danos oxidativos ao DNA raramente são expressos graças ao sistema de reparo de DNA por mecanismos específicos, porém o acúmulo de mutações, bem como falhas no processo de reparo e inativação de enzimas pode resultar em sua expressão, acarretando em doenças degenerativas como o câncer.

Raramente os radicais livres são detectados de forma direta, porém há vários parâmetros bioquímicos, citológicos, enzimáticos e moleculares que podem ser utilizados para diagnosticar a ocorrência do estresse oxidativo, bem como se este é causa ou conseqüência de uma determinada patologia.

A busca de antioxidantes naturais vem aumentando nos últimos anos, principalmente derivados de frutas e plantas medicinais, sendo que a flora brasileira apresenta um elevado potencial antioxidante, e muitas espécies nativas estudadas apresentaram resultados bastante promissores tanto no tratamento, como na prevenção de doenças decorrentes do estresse oxidativo e demais agentes patológicos. Porém ainda há muito o que se estudar sobre estas espécies, além de inúmeras espécies a terem seus efeitos terapêuticos descobertos e desta forma, a preservação de nossas florestas e sua rica biodiversidade é um fator primordial.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, D.S.P. Radicais livres e antioxidantes. In: OGA,S – **Fundamentos de Toxicologia**, 5ª Edição – São Paulo-SP – Atheneu Editora, 2021, Parte 1, Cap. 4; pp. 39-53.

ABE, L.T; MOTA, R.V. ; LAJOLO, F.M; GENOVESE, M.I. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas-SP, v. 27, nº2, pp. 394-400,2007.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quím. Nova** , São Paulo, v. 29, n. 1, pp. 113-123- 2006

BELLO-KLEIN, A. – Dano oxidativo e regulação biológica pelos radicais livres In: MARRONI, N.P **Estresse Oxidativo e Antioxidantes**, Canoas-RS - Editora Ulbra, 2002 - Cap.01; pp.15-18.

BERRA, C.M; MENCK, C.F.M.; DI MASCIO, P. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Quim. Nova**, Vol. 29, No. 6, pp. 1340-1344, 2006

BIANCHI, M.L; ANTUNES, LMG - Radicais Livres E Os Principais Antioxidantes Da Dieta – Artigo de Revisão - **Rev. Nutr.**, Campinas, 12(2): 124-128, maio/ago., 1999.

CERQUEIRA, F.M; MEDEIROS, M.H.G.; AUGUSTO, O - Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas - **Quim. Nova**, Vol. 30, No. 2, 441-449, 2007

DIAS, B.F.S. A Implementação da Convenção sobre Diversidade Biológica no Brasil: Desafios e Oportunidades, Campinas: Fundação Tropical de Pesquisas e Tecnologia André Tosello. 10p; 1996.

DIAZ, R. – Proteção na flora brasileira , **Revista Ciência Hoje**, nº215, Rio de Janeiro-RJ, 2005. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/3388> - Acessado em 15/01/2009

DIZDAROGLU, M.; JARUGA, P.; BIRINCIUGLU, M.; RODRIGUEZ, H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. **Free Radic Biol Med**, v.32, n.11, p.1102-1115. 2002.

ESTERBAUER, H.; WAG, G.; PUHL, H – Peroxidação lipídica e seu papel na aterosclerose. In: CHEESEMAN, K.H; SLATER, T.F. – **Radicais livres em medicina**, - Rio de Janeiro – RJ – 1ª Edição - Interlivros,1996 – Cap. 07, pp.87-92.

FERRARI, C. K. B. Apoptose: a importância da maquinaria de morte celular no controle e na patogênese das doenças **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 9, n. 1, p. 21-31, 2000

FERREIRA, A.L.A; MATSUBARA, L.S. Radicais Livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Ass. Med. Brasil**, SÃO Paulo -SP, v. 43(1), p. 61-68, 1997.

HERRMANN, S.M; TROIS, L; POHL, D. Alimentos funcionais – In: MARRONI, N.P. **Estresse Oxidativo e Inflamação: Dos Modelos Experimentais à Clínica**, Canoas –RS, Editora Ulbra, 2008, cap. 15, pp. 243-257

KNEKT,P.; KUMPULAINEN, J. ; JÄRVINEN, R; RISSANEN,H; HELIÖVAARA, M.; REUNANEN, A.; HAKULINEN,T; AROMAA, A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases **Am J Clin Nutr.** 2002;v.76; pp.560–568.

KVIECINSKI, M.R. **Avaliação das atividades antioxidante, antiinflamatória e antitumoral do extrato bruto hidro-etanólico e frações de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae)**, 2007, 134 fls. Dissertação de Mestrado em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis-SC, 2007.

LI-CHEN WU,* JA-AN ANNIE HO, MING-CHEN SHIEH, AND IN-WEI LU Antioxidant and Antiproliferative Activities of Spirulina and Chlorella Water Extracts. **J. Agric. Food Chem.** 2005, 53, 4207-4212

MARCOLIN, E; RODRIGUES, G. ; RITCHER, M.F.; PORAWSLI, M; MARRONI, N.P. Avaliação do potencial antioxidante de plantas medicinais. In: MARRONI, N.P. **Estresse Oxidativo e Inflamação: Dos Modelos Experimentais à Clínica**, Canoas –RS, Editora Ulbra, 2008, cap. 14, pp. 229- 235.

MARZZOCO, A; TORRES, BB – **Bioquímica Básica** – 5ª Edição - Rio de Janeiro – RJ, Guanabara Koogan- 2015.

MAYES, P.A; BOTHAM,K.M. – Oxidações Biológicas – In: MURRAY, R.K; GRANNER, D.K; MAYES, P.A; RODWELL, V.N. – Harper – **Bioquímica Ilustrada** – 7ª Edição – São Paulo – Atheneu Editora – 2019, Cap. 11; pp.86-89

MELO,D.S; CORREA, A.D; MARCOS, C.H; SOUSA, R.V.; ABREU, C.M.P; SANTOS, C.D. Efeitos da farinha de mandioca sobre a peroxidação lipídica, o perfil lipídico sanguíneo e o peso do fígado de ratos. **Ciênc. agrotec.**, Lavras-MG, v. 31, n. 2, p. 420-428, 2007.

MELO, E.A ; MACIEL, M.I.S.; LIMA, V.A.L.G; ARAUJO, C.R. Teor de fenólicos totais e atividade antioxidante de polpas congeladas de frutas - **Alim. Nutr.**, Araraquara-SP, v.19, n.1, pp. 67-72, 2008.

MORAIS, R.N. NUNES, E; OLIVEIRA, S.C.O; Radicais livres - conceito, doenças, estresse oxidativo e antioxidantes – Artigo de Revisão - **Faculdade Estácio de Sá**, Campo Grande – MS, Brasil – 2005

MOREIRA, A. Especiarias: fontes importantes de compostos fenólicos antioxidantes. **Nutrição, Saúde & Performance. Anuário de Nutrição Funcional**, 2004. v.25, nº1, pp. 32-34.

NELSON, D.L.; COX, M.M **Lehninger Princípios de Bioquímica** – 7ª Edição, São Paulo-SP, Sarvier Editora, 2018.

OLIVEIRA, S.F – Propriedades de Algas no Balanço Oxidativo – Artigo de Revisão **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** - Porto Alegre, pp. 01-12 – 2005.

PLAZA, C. V. ; PAULETTI, P. M. ; SILVA, D. H. S. . Antioxidantes Presentes em Folhas e Frutos de *Eugenia jambolana* Lam. (Myrtaceae). **25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ** - 2007.

RITCHER, M.F; LIMA, M.F.S.; BORDGIMON, S.A.L.; SCHWARTSMANN, G. A Flora Brasileira e seu Potencial Antioxidante In: MARRONI, N.P **Estresse Oxidativo e Antioxidantes**, Canoas-RS - Editora Ulbra, 2002 - Cap.13; pp.178 - 191.

SHAMI, N.J.I.E. & MOREIRA, E.A.M. - Licopeno como agente antioxidante. **Rev. Nutr.**, 17: 227-36, 2004.

SIES H, STAHL W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. **Am J Clin Nutr** 1995; 62(6):1315-21.

SOARES, SE - Ácidos fenólicos como antioxidantes - **Rev. Nutr.**, Campinas, 15(1):71-81, jan./abr., 2002

VIZZOTTO, M. ; PEREIRA, M.C. Caracterização das Propriedades Funcionais do Jambolão. **Embrapa Clima Temperado: Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento**, Pelotas-RS, nº79, 26 p. 2008.

VOET, D; VOET, J.G; PRAT, C;W. – **Fundamentos de Bioquímica** – Porto Alegre – RS – Artmed Editora, 2014

YAMAGUCHI, L. F. **Potencial dos biflavonóides de *Araucaria angustifolia* (Bert.) O.Kuntze como antioxidantes e fotoprotetores** – Tese de Doutorado Departamento de Bioquímica- Instituto de Química da Universidade de São Paulo – São Paulo-SP, 172 p, 2004.