

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

SARA OLIVEIRA CRUZEIRO

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS: ação terapêutica contra
radicais livres

Paracatu

2019

SARA OLIVEIRA CRUZEIRO

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS: ação terapêutica contra radicais livres

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Farmacognosia

Orientador: Prof.º Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2019

C957a Cruzeiro, Sara Oliveira.

Antioxidantes exógenos: ação terapêutica contra radicais livres. / Sara Oliveira Cruzeiro. – Paracatu: [s.n.], 2019.

28 f. il.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

SARA OLIVEIRA CRUZEIRO

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS: ação terapêutica contra radicais livres

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmacognosia

Orientador: Prof.º Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, 06 de Junho de 2019.

Prof. Douglas Gabriel Pereira
Centro Universitário Atenas

Prof. MSc. Layla Paola de Melo Lamberti
Centro Universitário Atenas

Prof. MSc. Maria Jaciara Ferreira Trindade
Centro Universitário Atenas

Dedico aos meus pais, Jeronimo e Maria, e ao meu irmão Thiago por me apoiar e incentivar nessa jornada, por não medir esforços para me ajudar á realizar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força e saúde para seguir esse caminho, e por nunca ter me deixado desistir, mesmo nos momentos difíceis esteve comigo, e sempre guiando os meus passos.

Agradeço aos meus pais, Maria e Jeronimo, por me ajudar a caminhar e sempre me incentivar a continuar, obrigada pela dedicação e amor incondicional.

Agradeço meus colegas de sala, em especial Luma, Jackeline e Deyvson, pela bela caminhada que percorremos juntos; obrigada por terem contribuído para que esse dia chegasse e pela amizade que vou levar sempre comigo.

Agradeço aos professores, pela paciência, dedicação e todo conhecimento que m passaram, foram extremamente importantes para a minha formação profissional.

Agradeço ao meu orientador Douglas, pela orientação, dedicação, apoio e confiança. Obrigada por incentivar e corrigir para que esse trabalho fosse concluído com sucesso.

Agradeço também a professora Maria Jaciara, que fez parte desse trabalho e me incentivou sempre a fazer o melhor. Obrigada por sua amizade e por transmitir sua sabedoria. Tens minha admiração.

RESUMO

Os antioxidantes não enzimáticos contribuem e complementam os sistemas de defesa endógenos, pois são capazes de converter os radicais livres em produtos não tóxicos para o organismo. Eles podem ser sintéticos (medicamentos) e naturais (vindos da dieta). A mitocôndria é a principal fonte endógena de formação de radicais livres, que são moléculas liberadas pelo metabolismo do corpo contendo elétrons altamente instáveis e reativos, podendo causar doenças degenerativas, envelhecimento e morte celular. Mas, há também fontes de formação externas, como a poluição, radiação UV, álcool e cigarro. O estresse oxidativo é formação excessiva de radicais livres, onde só os antioxidantes endógenos não conseguem detê-los, e para resgatar esse equilíbrio se emprega o uso dos antioxidantes exógenos. A principal fonte de obtenção destes é a alimentação, pois é onde se encontra uma grande diversidade desses produtos; sendo encontrados com abundância em frutas, hortaliças, bebidas e entre outros; sendo os flavonoides, carotenoides e vitaminas A, C e E os principais antioxidantes não enzimáticos. Já são usados medicamentos, cosméticos e os suplementos produzidos com antioxidantes exógenos; sendo seus principais usos para combater o envelhecimento, auxiliam no tratamento de várias doenças como o câncer, e evitam danos celulares, como no DNA. Existe uma demanda crescente pelo conhecimento e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com potencial antioxidante, nesse sentido, as fontes naturais se destacam pela diversidade de tais produtos.

Palavras-chaves: Antioxidantes exógenos. Radicais livres. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Non-enzymatic antioxidants contribute to and complement endogenous defense systems, as they are able to convert free radicals into non-toxic products for the body. They can be synthetic (medicines) and natural (from diet). Mitochondria are the main endogenous source of free radical formation, which are molecules released by body metabolism containing highly unstable and reactive electrons, which can cause degenerative diseases, aging and cell death. But there are also external training sources such as pollution, UV radiation, alcohol and cigarette. Oxidative stress is excessive formation of free radicals, where only the endogenous antioxidants can not stop them, and to rescue this balance, the use of exogenous antioxidants is used. The main source of these is food, as it is where a great diversity of these products is found; being found with abundance in fruits, vegetables, drunk and among others; being the flavonoids, carotenoids and vitamins A, C and E the main non-enzymatic antioxidants. Medications, cosmetics and supplements produced with exogenous antioxidants are already used; being their main uses to combat aging, help in the treatment of various diseases like cancer, and avoid cellular damages, as in DNA. There is a growing demand for knowledge and development of new therapeutic alternatives with antioxidant potential, in this sense, the natural sources stand out for the diversity of such products.

Keywords: *Exogenous antioxidants. Free radicals. Oxidative stress*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Catalase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GPX	Glutathione peroxidase
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
NO	Óxido Nítrico
O ₂	Superóxido
OH	Hidroxila
ONOO	Peroxinitrito
Q	Semiquinona
SOD	Superóxido dismutase
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
UV	Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do ácido ascórbico (vitamina C)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 PROBLEMA.....	11
1.2 HIPÓTESES.....	11
1.3.1 OBJETIVO GERAL.....	11
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
1.4 JUSTIFICATIVA.....	12
1.5 METODOLOGIA	13
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	13
2 ESTRESSE OXIDATIVO E RADICAIS LIVRES	14
2.1 ESTRESSE OXIDATIVO.....	14
2.2 RADICAIS LIVRES	14
2.2.1 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO.....	15
2.2.2 ESPÉCIES REATIVAS DE NITROGÊNIO.....	16
2.3 CONSEQUÊNCIAS DO AUMENTO DOS RADICAIS LIVRES	16
2.4 DETECÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS...17	
3 ANTIOXIDANTES EXÓGENOS.....	19
3.1 VITAMINA C.....	19
3.2 VITAMINA E.....	20
3.3 CAROTENOIDES	21
3.4 LICOPENO.....	21
3.5 FLAVONOIDES	21
3.6 COMPOSTOS FENÓLICOS	22
3.7 CURCUMINA	22
4 POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS DOS ANTIOXIDANTES NÃO ENZIMÁTICOS.....	23
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 INTRODUÇÃO

Radicais livres são produzidos através da não retenção inteira de oxigênio, este é fundamental para respiração celular, que acontece dentro das mitocôndrias. Algumas alterações que acontecem nesse processo celular levam à formação de espécies reativas, que por sua vez mostram ter facilidade em reagir com distintas moléculas, como o ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e lipídios (PEREIRA; PEREIRA, 2016).

Portanto, pode-se dizer que a mitocôndria é a principal fonte endógena que gera radicais livres, mas há também fontes externas que induzem a produção desses radicais, tais fontes podem ser poluição, cigarro, radiação UV, drogas, álcool, entre outras (MARTELLI; NUNES, 2014).

Para lidar com acúmulo de radicais livres o organismo possui defesas antioxidantes endógenas ativas, dentre elas as enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, porém a formação dos radicais livres ainda continua. Sendo assim, os antioxidantes exógenos que são adquiridos através da alimentação, são essenciais para a defesa efetiva no combate à oxidação (TURECK et al., 2017). Desse modo, os mecanismos de defesa endógenos podem ser potencializados por antioxidantes não enzimáticos.

Os principais antioxidantes não enzimáticos são os flavonoides, carotenoides, vitaminas A, C e E, compostos fenólicos, entre outros. São obtidos através da dieta sendo encontrados com abundância em frutas (laranja, uva, morango), hortaliças (brócolis, espinafre, cebola), bebidas (vinho, chás), e outros (OLIVEIRA et al., 2009).

Nos dias atuais já existem várias alternativas terapêuticas a base de antioxidantes exógenos, medicamentos, cosméticos e suplementos são os mais procurados. Pode-se citar o resveratrol (KULKARNI; CANTÓ, 2015), goji berry (PROTTI et al., 2017), e trolox (NEPOVIMOVA et al., 2015), nesse contexto entra o profissional farmacêutico que é detentor do conhecimento para o desenvolvimento de fármaco.

1.1 PROBLEMA

Qual o potencial terapêutico dos antioxidantes exógenos?

1.2 HIPÓTESES

- a) Acredita-se que eles podem prevenir o desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes do organismo, isso se consegue com o consumo ou uso de nutrientes com vitamina A, C, E, outros compostos que também pode-se citar são: ácido úrico, ubiquinona, taurina, flavonoides, cumarinas e outros compostos fenólicos de origem vegetal, que são capazes de neutralizar os radicais livres.
- b) Estima-se que os antioxidantes tem o potencial de combater o envelhecimento cutâneo e celular, pois eles protegem a membrana celular da peroxidação lipídica, onde as espécies reativas de oxigênio agredem os ácidos graxos polinsaturados dos fosfolípidios presentes na membrana, desintegrando-a e permitindo a entrada dessas espécies nas estruturas intercelulares (dna, rna, proteínas citoplasmáticas). Os antioxidantes podem ser capazes de neutralizar as ações nocivas ou até mesmo a formação dos radicais livres no organismo.
- c) Supõe-se que os antioxidantes não enzimáticos, que são os exógenos, podem contribuir e complementar os sistemas enzimáticos endógenos, nesse sistema pode-se citar a catalase, a glutatona e a glutatona peroxidase; que são capazes de converter os radicais livres em produtos não tóxicos para o organismo.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o potencial terapêutico dos antioxidantes exógenos.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar os radicais livres.
- b) Explanar os efeitos deletérios do estresse oxidativo.
- c) Abordar as características dos antioxidantes não enzimáticos exógenos e o seu modo de ação.
- d) Apresentar as possibilidades terapêuticas dos antioxidantes não enzimáticos.

1.4 JUSTIFICATIVA

Os radicais livres são moléculas liberadas pelo metabolismo do corpo com elétrons altamente instáveis e reativos, que podem causar doenças degenerativas, envelhecimento e morte celular. Podem ser gerados no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana e o seu alvo celular (proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA) está relacionado com o seu sítio de formação (VASCONCELOS et al., 2014).

De acordo com Pimentel (2018), são vários fatores de estresse e até mesmo hábitos de vida que são responsáveis por promover a formação excessiva de radicais livres e também o estresse oxidativo, como a fumaça de cigarro, toxinas, consumo de álcool, poluição do ar, radiação, entre outros. Quando esse estresse oxidativo é muito prolongado, há um aumento nos riscos de desenvolvimento de doenças, como alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares, além de colaborar para o envelhecimento celular.

Segundo Rampazzo (2018), foram desenvolvidos muitos mecanismos de defesa antioxidante, que são as defesas endógenas, para limitar os níveis de radicais livres formados nos processos metabólicos e impedir que causem danos às células, tais defesas podem ser potencializadas com o uso de antioxidantes exógenos.

Dentre os antioxidantes exógenos, pode-se citar os carotenoides, flavonoides e metabólitos primários, que possuem o potencial de reter as espécies reativas de oxigênio (ERO) pela presença de duplas ligações agrupadas em sua estrutura, protegendo as células contra a ação dos radicais livres (MARCHIORO et al., 2016).

Sendo assim, existe uma demanda crescente pelo conhecimento e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas com potencial antioxidante, nesse sentido, as fontes naturais se destacam pela diversidade de tais produtos.

1.5 METODOLOGIA

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torna-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas nas buscas são: radicais livres, estresse oxidativo, antioxidantes exógenos.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho de conclusão de curso (TCC) é composto por cinco capítulos.

No primeiro capítulo foi apresentada a introdução contextualizada; levantamento do problema de pesquisa; as hipóteses do estudo; os objetivos gerais e específicos; as justificativas; a metodologia do estudo; e a descrição da estrutura da monografia.

No segundo capítulo foi descrito o processo de formação dos radicais livres, bem como suas classificações e definição, e sobre as consequências do estresse oxidativo.

No terceiro capítulo foi retratado sobre os antioxidantes não enzimáticos e apresentação de algumas classes e seus exemplos.

No quarto capítulo foram abordadas as possibilidades terapêuticas dos antioxidantes exógenos.

No quinto capítulo foi explanado sobre a atuação do farmacêutico, a detecção laboratorial do estresse oxidativo.

Nas considerações finais foi apresentado de forma geral e resumida todo conteúdo do trabalho.

2 ESTRESSE OXIDATIVO E RADICAIS LIVRES

O objetivo deste capítulo é descrever o mecanismo de estresse oxidativo e a geração de radicais livres.

2.1 ESTRESSE OXIDATIVO

As células em atividade formam os radicais livres continuamente, estes, porém, são eliminados por antioxidantes que possuem a função de manter a estabilidade na quantidade dessas espécies reativas no organismo (FERREIRA; ABREU, 2007).

O estresse oxidativo se origina de uma desproporção na quantidade de antioxidantes e agentes oxidantes, sendo maior a quantidade de radicais livres ou redução da sua eliminação. Esse processo acarreta à oxidação das biomoléculas do organismo, fazendo com que haja falhas em suas funções, podendo estar ligado a vários danos neurodegenerativos, cardiovasculares e carcinogênicos (BARBOSA et al., 2010).

Pode ocorrer por vários fatores, como atividade física intensa, por alguma inflamação no organismo ou outras doenças e também pode ser causado pelo aparecimento de alguma substância estranha no organismo (FERREIRA; ABREU, 2007).

2.2 RADICAIS LIVRES

Os radicais livres são moléculas instáveis, reativas e com o tempo de meia-vida reduzido, além de possuir um ou mais elétrons desemparelhados. As principais espécies de radicais livres são: O_2 (radical superóxido), OH (radical hidroxila), NO (óxido nítrico), ONOO (peroxinitrito) e Q (radical semiquinona) (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Podem ser formados por diversas fontes como, respiração aeróbica ou por uma inflamação, que são fontes internas, ou por fontes externas como o cigarro, radiação ultravioleta, e até medicamentos podem colaborar para o surgimento de tais espécies reativas (ROCHA; SARTORI; NAVARRO, 2016). A formação pela respiração aeróbica vem da mitocôndria, que é fundamental para o controle da

homeostase das células, boa parte da energia celular é produzida pela mitocôndria por meio da fosforilação oxidativa, mas também é a maior produtora endógena de radicais livres (APOSTOLOVA; VICTOR, 2015).

A meia-vida dessas espécies é limitada e curta, sendo segundos ou minutos, porém é tempo suficiente para gerar reações com outros elementos do organismo, como a membrana celular e causando lesões ao modificar as moléculas e formação de outro radical (CONTINGUIBA et al., 2013).

No organismo, o radical $\text{HO}\cdot$ é formado especialmente por dois mecanismos: a reação de metais de transição com H_2O_2 e homólise da água ao ser exposta à radiação ionizante. Esse radical é o mais nocivo para o organismo por ser difícil ser sequestrado *in vivo*, atacam constantemente as moléculas por meio de adição a insaturações e abstração de hidrogênio, porém pode ser sequestrado com mais facilidade *in vitro* por ser altamente reativo (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).

O radical $\text{O}_2^{\cdot -}$ é um radical com alto teor reativo formado pela soma do O_2 com um elétron no orbital π , pode ser produzido por diversos processos fisiológicos como pela ação do citocromo P450, oxidação de hemoglobinas, entre outros. Pode provocar uma desprotonação ou transferência de elétrons, podendo ser um eficiente nucleófilo (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2007).

Apesar de estarem ligados a episódios lesivos ao organismo, os radicais livres são fundamentais para o desempenho celular (LIAKOPOULOS et al., 2019), pois eles fazem parte dos processos de fagocitose, defesa da célula, ajustamento do crescimento da célula, geração de energia, sinalização celular e biossíntese de moléculas biológicas (DUDA, 2013).

2.2.1 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

O oxigênio é fundamental para a respiração celular, porém pode ser prejudicial em algumas circunstâncias, por ser a classe mais significativa que gera radicais livres (FERREIRA; ABREU, 2007).

Segundo Campos e Leme (2018), no decorrer da metabolização do oxigênio são produzidas algumas moléculas reativas. Na primeira etapa do processo de redução do oxigênio, que acontece na fosforilação oxidativa, é produzido radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot -}$), que depois de protonado forma o radical hidroperoxila (HO_2^{\cdot}), e por último o radical hidroxila (OH^{\cdot}).

2.2.2 ESPÉCIES REATIVAS DE NITROGÊNIO

As espécies reativas de nitrogênio são originadas do metabolismo de aminoácidos, entre os mais relevantes estão o nitrato, óxido nítrico, ácido nitroso, peroxinitrito, óxido nitroso e nitrito (CAMPOS; LEME, 2018).

O óxido nítrico é gerado pela atividade do óxido nítrico sintetase, que é uma enzima, a arginina, NADPH e o oxigênio, originando a citrulina e NADP+. Pode também dá origem ao ácido nitroso ao reagir com a água. O nitrato por sua vez, se converte em nitrito e ao reagir com enzimas digestivas e com o ácido clorídrico se transforma em ácido nitroso. Sozinho, o óxido nítrico não agride a molécula de DNA, contudo pode causar danos ao agir com o superóxido (DUDA, 2013).

2.3 CONSEQUÊNCIAS DO AUMENTO DOS RADICAIS LIVRES

É através de modificações químicas de carboidratos, proteínas, lipídios e nucleotídeos que são formados os radicais livres, que em excesso sucedem diversos efeitos negativos no organismo, podendo ser uma mutação, lesões no tecido, câncer, problemas no sistema imunológico, doenças e morte celular (SANTOS; CRUZ, 2001).

Podem estar relacionados com diversos danos celulares como a oxidação de algumas proteínas, a peroxidação lipídica, lesões no DNA, desativação de enzimas, com o aumento de genes pró-inflamatórios e aumenta a possibilidade de formação do câncer (SILVA; FERRARI, 2011), pois esse acúmulo de radicais amplia o índice de transmutação do material genético e aumenta a vulnerabilidade a fontes mutagênicas (MARTELLI; NUNES, 2014).

Foi comprovado que o estresse oxidativo é rápido e maior em pacientes que sofrem com doenças renais e que precisam de hemodiálise ou diálise peritoneal, podendo desenvolver doenças vasculares e causar morte (LIAKOPOULOS et al., 2019).

Os radicais livres atuam na geração de doenças neurodegenerativas, como Parkinson, esquizofrenia, Alzheimer, atrofia sistêmica múltipla, esclerose lateral amiotrófica e doença de Huntington. Pesquisas mostram que a quantidade de enzimas antioxidantes é inferior nos pacientes com esquizofrenia, tendo a atividade antioxidante reduzida e alterando os níveis de radicais livres (PÔRTO, 2001).

Segundo Martelli e Nunes (2014), o estresse oxidativo pode levar a uma maior multiplicação de células cancerígenas em pessoas já com a doença, isso se dá pela modificação nos genes supressores tumorais, que são capazes de dificultar o seguimento do ciclo celular. Além disso, esse estresse está relacionado com várias doenças vasculares, como no desenvolvimento da aterosclerose.

Na aterosclerose ocorre um desenvolvimento de radicais livres no momento da fagocitose da LDLox (lipoproteína de baixa densidade modificada pela oxidação), levando os macrófagos a gerar uma quantidade excessiva de proteases digestivas, desenvolvendo uma síntese maior de espécies reativas. No processo oxidativo aumenta a resposta inflamatória, justificando a ligação dos radicais livres em processos ateroscleróticos como na angiogênese, vasoconstrição e na apoptose das células (CORRÊA-CAMACHO; DIAS-MELICIO; SOARES, 2007).

De acordo com Schneider e Oliveira (2004), a lipoperoxidação, processo onde acontece a oxidação dos lipídios no revestimento da membrana das células, é uma das principais causas de lesões celulares. No DNA podem estar relacionados com o desencadeamento de carcinogênese e mutagênese (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Pessoas com diabetes têm mais chances de apresentar inflamações ao longo da vida, pois a hiperglicemia persistente favorece um desequilíbrio do metabolismo alterando o funcionamento regular da mitocôndria ocasionando em uma formação desregulada e intensa de radicais livres (MARTELLI; NUNES, 2014).

2.4 DETECÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS

Uma vez que o estresse oxidativo causa danos ao organismo, é essencial controlar e acompanhar a quantidade de radicais livres, tanto quanto a quantidade de antioxidantes (VELLOSA et al, 2013).

Para avaliação de antioxidantes, podem ser usados ensaios com finalidade de examinar a peroxidação de lipídios, onde se usa um modelo de substância lipoproteica para determinar o grau de capacidade em eliminar os radicais e o bloqueio da oxidação (COTINGUIBA et al, 2013).

A ressonância paramagnética pode ser usada para avaliar biomarcadores como os radicais livres de nitrogênio e oxigênio, porém os equipamentos e os reagentes são caros, não sendo muito aplicada na prática. É mais prático e fácil usar

os procedimentos para determinação dos antioxidantes, tanto enzimáticos, quanto não enzimáticos. Esses procedimentos englobam a análise do funcionamento das enzimas e substâncias com ação antioxidante e marcadores de lesões celulares. Tais enzimas podem ser a CAT, SOD e GPX, observadas em métodos como cromatografia e espectrofotometria (CAMPOS; LEME, 2018).

3 ANTIOXIDANTES EXÓGENOS

Segundo BIANCHI e ANTUNES (1999), os antioxidantes adquiridos pela dieta (antioxidantes exógenos) conseguem capturar os radicais livres formados pelo organismo ou por fatores externos e assim evitam que as células, proteínas, lipídeos, DNA e duplas ligações dos ácidos graxos sejam atacados, impedindo que sofram lesões e destruição do conjunto celular, sendo de extrema importância para o combate contra radicais livres.

De acordo com alguns estudos é fundamental que a alimentação seja saudável, podendo oferecer vitaminas C e E, licopeno, flavonóides, carotenoides, entre outros, para que a quantidade de radicais e de antioxidantes seja equilibrada, não havendo efeitos negativos celulares (ROCHA; SARTORI; NAVARRO, 2016).

Os principais antioxidantes não enzimáticos mais encontrados são: β -caroteno, α -tocoferol (vitamina E), flavonoides, ácido ascórbico (vitamina C), L-cisteína, curcumina (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

3.1 VITAMINA C

A vitamina C é hidrossolúvel e age de preferência no desaceleramento do envelhecimento, possui dois elétrons para doar, podendo ser oxidado e assim reduzir processos como a peroxidação lipídica. Por ser solúvel em água tem mais facilidade em eliminar radicais em meio aquoso (ROCHA; SARTORI; NAVARRO, 2016). Vem sendo estudada pela capacidade de proteção à radiação e exposição a medicamentos (NOVAES et al, 2013).

Pode ser encontrada sob forma limitada renomada de ácido arcórbico ou quando é oxidada, sendo o ácido desidroascórbico. Não fica concentrada por longo prazo no organismo por causa de sua solubilidade, ou seja, é eliminada mais rapidamente na urina, precisando ser ingerida continuamente (DINIZ, 2015).

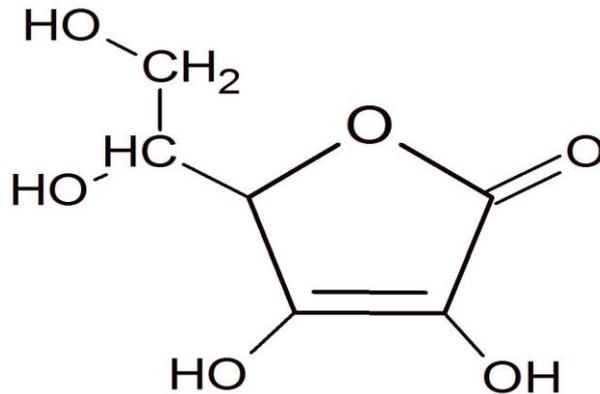


Figura 1. Estrutura química do ácido ascórbico (vitamina C).

3.2 VITAMINA E

A vitamina E ou tocoferol, é um dos antioxidantes mais eficientes, é lipossolúvel e preserva a membrana das células da ação oxidativa de radicais livres (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007), pois ela exerce a função de quelante, sequestrando as substâncias oxidantes formadas pela lipoperoxidação, porém quando há muita quantidade de ferro, a sua lipossolubilidade fica limitada (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Pode ser conduzida por lipoproteínas e aglomerado dentro das células, podendo ser armazenado mais facilmente pelo tecido adiposo, fígado e músculos, devido á sua solubilidade. Portanto, é eliminada pela bili, fezes e até mesmo pela pele. Tem a capacidade de paralisa o processo de lipoperoxidação e de aniquilar os radicais, auxiliando na prevenção da destruição de glóbulos vermelhos do sangue, pois preserva a firmeza das membranas celulares (DUDA, 2013).

Em poucas quantidades no organismo pode causar aglomeração de plaquetas, patologias de fibras musculares e sistema nervoso, além de anemia hemolítica. É encontrada com abundância em grãos, como girassol, óleo de soja, trigo e em milhos, bem como em nozes, brócolis e espinafre (DINIZ, 2015).

3.3 CAROTENOIDES

Estão presentes em diversos vegetais e frutos, são corantes lipofílicos e dão cor às plantas onde são encontrados. Funcionam como fotoprotetores no processo de fotossíntese e também contribuem para a estabilização da membrana. Possuem em sua composição estrutural a β -ionona, que é uma estrutura fechada e que se torna uma antecessora de vitamina A. Podem ser encontrados em frutas como a manga, a laranja, a maçã, o mamão, e entre outras; também são vistos em vegetais como o repolho roxo, a abóbora, o inhame, espinafre, e entre outros (SILVA et al, 2010).

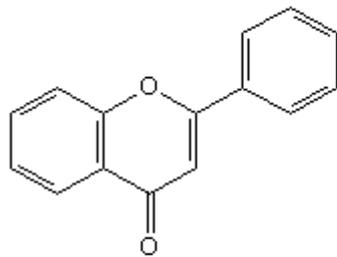
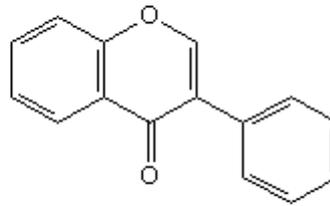
Atuam na inativação do oxigênio singleto e na retenção do radical peroxila, produzindo uma diminuição no processo de oxidação de lipídios e DNA (DUDA, 2013). O β -caroteno, que é um dos exemplos, apresenta a função de proteger a pele de raios ultravioleta, diminuindo o estresse oxidativo e evitando doenças pela exposição excessiva ao sol (DINIZ, 2015).

3.4 LICOPENO

É um dos carotenoides mais conhecido e poderoso, ele protege os lipídios, DNA, proteínas e as lipoproteínas de baixa densidade (conhecidas como LDL), por isso vem sendo recomendado para prevenir aterogênese e carcinogênese. É uma molécula lipossolúvel e possui em sua estrutura duas ligações duplas não conjugadas e onze ligações conjugadas, sendo mais reativo e capaz de sequestrar o oxigênio singleto (SHAMI; MOREIRA, 2004).

3.5 FLAVONOIDES

Nos vegetais e também nas frutas são encontrados um grande número de substâncias denominadas fenólicas. Esses compostos são subdivididos em outros tipos de classes tais como, flavonas, chalconas, catequinas, isoflavona, flavonóis, antocianinas e flavanonas que podem ser observados em grande parte das frutas tropicais existente no nosso país, bem como nos chás e vinhos (SILVA et al., 2010).

FLAVONAISOFLAVONA

3.6 COMPOSTOS FENÓLICOS

Os compostos fenólicos possuem sistemas capazes de reduzir, neutralizar ou sequestrar os radicais livres, além de agir no sequestro de íons metálicos de transição, produzindo compostos estáveis (NOVAES et al., 2013).

São integrantes de várias espécies vegetais, frutas e até mesmo produtos industrializados, nesse grupo fazem parte alguns pigmentos e metabólitos secundários gerados por respostas a ataques do próprio ambiente. Sua ação está na capacidade de ceder elétrons ou hidrogênio, e também por possuir radicais estáveis, que nos alimentos não permite a oxidação de algumas substâncias neles encontrados (SILVA et al., 2010).

3.7 CURCUMINA

É proveniente da cúrcuma, a *Curcuma longa*, e é utilizada como corante de alimentos, mas seu tem o poder antioxidante de reter os radicais livres que consequentemente impede a peroxidação dos lipídios e protegendo as moléculas celulares de lesões (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

4 POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS DOS ANTIOXIDANTES NÃO ENZIMÁTICOS

Os antioxidantes exógenos podem ser usados para vários fins terapêuticos, segundo Santos e Cruz (2001), no tratamento do câncer alguns nutrientes antioxidantes, tais como vitaminas A, C e E podem diminuir o impacto dos efeitos tóxicos causados pelos fármacos antineoplásicos, além de afetar na resposta ao tratamento de forma positiva. Essa interação dos antioxidantes com os antineoplásicos potencializa a ação dos medicamentos, repercutindo em redução do tamanho do tumor, efeitos colaterais menores, melhor qualidade de vida dos pacientes e maior tempo de vida.

Já se encontra no mercado produtos fotoprotetores ou de aplicação após a exposição ao sol que contêm na sua formulação como princípio ativo ou coadjuvante o α -tocoferol ou até mesmo seu éster, pela sua ação de impedir a lipoperoxidação e formação de dímeros de tiamina e a imunossupressão (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2007).

Segundo Genaro-mattos e colaboradores (2015), o ácido cafeico (composto fenólico) tem ação antibacteriana, anti-mutagênica, anticancerígena e anti-inflamatória devido a sua atividade antioxidante. Tem a habilidade de impedir a produção de radicais hidroxila e podem impedir a peroxidação lipídica da membrana.

Tem sido recomendado o consumo de curcumina, flavonoides, ômega-3, vitaminas C, D e E e estatinas para pacientes com problemas renais que passam por hemodiálise para diminuir o estresse oxidativo (LIAKOPOULOS et al., 2019).

Os antioxidantes não enzimáticos são pontos de partida para o desenvolvimento de novos medicamentos, cosméticos, produtos antienvhecimento, cicatrizantes, produtos fitoterápicos, entre outros. Iha e colaboradores (2008) fizeram um estudo fitoquímico para avaliar a atividade antioxidante da goiaba (*Psidium guajava* L.) e desenvolveram uma formulação fitocosmética de um creme manipulado não iônico com seu extrato; os resultados mostraram grande ação antimicrobiana e antioxidante.

Em uma pesquisa feita por Souza, Campos e Packer (2013) foram utilizados diferentes tipos de emulsões com filtros químicos e extrato seco de *Malpighia glabra* L. (acerola), foi observado que a planta não possui capacidade fotoprotetora, porém mostrou ação antioxidante graças a seus ativos, apresentou estabilidade nos

ensaios e em associação com outras substâncias como o ácido ascórbico, demonstrou ação protetora contra raios UV.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como finalidade apresentar os antioxidantes não enzimáticos e suas variedades, que por sua vez são de extrema importância e essenciais para o bom funcionamento do corpo e seu equilíbrio. Além, de evitar várias doenças e o envelhecimento com sua ação contra os radicais livres.

Os radicais livres participam de diversos processos celulares e são formados pelo próprio organismo, porém em excesso pode causar danos celulares e desencadear diferentes doenças.

O corpo humano é submetido ao estresse oxidativo sempre que há uma desigualdade na quantidade de antioxidantes e espécies reativas de oxigênio e hidrogênio, que são formados pelo próprio organismo ou por fatores externos.

O farmacêutico pode atuar em processos para a determinação do estresse oxidativo, bem como para orientação sobre esse desequilíbrio e para abordar opções terapêuticas com a utilização dos antioxidantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APOSTOLOVA, Nadezda; VICTOR, Victor M.. **Estratégias moleculares para direcionar os antioxidantes para as mitocôndrias: implicações terapêuticas.** Antioxid Redox Signal, v. 22, n. 8, p.686-729, mar. 2015.
- BARBOSA, Kiriague Barra Ferreira et al. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.** Revista de Nutrição, Campinas- SP v. 23, n. 4, p.629-643, jul. 2010.
- BARREIROS, André L. B. S.; DAVID, Jorge M.; DAVID, Juceni P.. **Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo.** Quim. Nova, v. 29, n. 1, p.113-123, 2006.
- BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Gregg. **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta.** Rev. Nutr, Campinas, v. 12, n. 2, p.123-130, 1999.
- CAMPOS, Marco Túlio Gomes; LEME, Fabíola de Oliveira Paes. **Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial.** Pubvet, Paraná, v. 12, n. 1, p.1-8. 2018.
- CHORILLI, Marlus; LEONARDI, Gislaine Ricci; SALGADO, Hérica Regina Nunes. **Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas.** Rev. Bras. Farm., v. 88, n. 3, p.113-118, 2007.
- CORRÊA-CAMACHO, Camila R.; DIAS-MELICIO, Luciane A.; SOARES, Ângela M.v.c.. **Aterosclerose, uma resposta inflamatória.** Arquivos de Ciências da Saúde, São Paulo, v. 14, n. 1, p.41-48, 2007.
- COTINGUIBA, George Gomes et al. **Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura.** Unopar Cient Ciênc Biol Saúde, Paraná, v. 15, n. 3, p.231-237. 2013.
- DINIZ, Sílvia Nerantzoulis da Cunha. **Vitaminas antioxidantes, carotenóides, polifenóis e envelhecimento.** Tese (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2015.
- DUDA, Naila Cristina Blatt. **Estresse oxidativo.** 2013. 9 f. Seminário - Curso de Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,, Rio Grande do Sul, 2013.
- FERREIRA, Isabel; ABREU, Rui. **Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos.** Sociedade Portuguesa de Bioanalistas da Saúde, v. 4, n. 2, p.32-39, jul. 2007.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S.. **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo**. Revista da Associação Médica Brasileira, Sao Paulo, v. 43, n. 1, p.61-68, jan. 1997.

GENARO-MATTOS, Thiago C. et al. **Atividade antioxidante do ácido cafeico contra a geração de radical livre induzida por ferro – Uma abordagem química**. Plos One, v. 10, n. 6, 2015.

GUARATINI, Thais; MEDEIROS, Marisa H. G.; COLEPICOLO, Pio. **Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia**. Quim. Nova, v. 30, n. 1, p.206-213, 2007.

Iha, Silvia M. et al. **Estudo fitoquímico de goiaba (Psidium guajava L.) com potencial antioxidante para o desenvolvimento de formulação fitocosmética**. Revista Brasileira de Farmacognosia. Sociedade Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 3, p. 387-393, 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/7248>>.

LIAKOPOULOS, Vassilios et al. **Suplementação antioxidante em pacientes com terapia renal substitutiva: existe evidência?** Oxidative Medicine And Cellular Longevity, jan. 2019.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. **Radicais livres: em busca do equilíbrio**. Ciencia e Cultura, v. 66, n. 3, set. 2014.

NOVAES, Gabriela Machado et al. **Compostos antioxidantes e sua importância nos organismos**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 11, n. 2, p.535-539, 2013.

PÔRTO, Weyler Galvão. **Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia?** Revista Neurociências, São Paulo, v. 9, n. 2, p.70-76, 2001.

ROCHA, Eloisa Cristiana; SARTORI, Carolini Aparecida; NAVARRO, Fernanda Flores. **A aplicação de alimentos antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo**. Revista Científica da Fho|uniararas, v. 4, n. 1, p.19-26, 2016.

SANTOS, Helimar Senna dos; CRUZ, Wanise Maria de Souza. **A terapia nutricional com vitaminas, antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 47, n. 3, p.303-308, 2001.

SCHNEIDER, Cláudia Dornelles; OLIVEIRA, Alvaro Reischak de. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 10, n. 4, p.308-313, jul/ago. 2004.

SHAMI, Najua Juma Ismail Esh; MOREIRA, Emília Addison Machado. **Licopeno como agente antioxidante**. Revista de Nutrição, v. 17, n. 2, p.227-236, abr. 2004.

SILVA, Wallison Junio Martins da; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. **Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento.** Rev. Bras. Geriatr. Geronto, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p.441-451, out. 2011.

SILVA, Marília Lordêlo Cardoso et al. **Compostos fenólicos, carotenóides e atividade antioxidante em produtos vegetais.** Rev. Semina: Ciências Agrárias, Paraná, v. 31, n. 3, p. 669-682, 2010.

SOUZA, Franciele Piovesana de; CAMPOS, Gabriela Rached; PACKER, Janaina Fernanda. **Determinação da atividade fotoprotetora e antioxidante em emulsões contendo extrato de Malpighia glabra L. – Acerola.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Sao Paulo, v. 34, n. 1, p.69-77, 2013.

VELLOSA, José Carlos Rebuglio et al. **Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, São Paulo, v. 34, n. 3, p.305-312. 2013.