

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DE PLANTAS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O ESTRESSE OXIDATIVO

Data de submissão:

Data de aceite: 01/10/2024

Alexandre Wallyson Viana do Nascimento

NIAC- Núcleo de Investigação Aplicado a Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto Federal do Maranhão

Nerilson Marques de Lima

Universidade Federal de Goiás, 74690-900 Goiânia (GO), Campus-Monte Castelo, Brasil

Teresinha de Jesus Aguiar dos S. Andrade

NIAC- Núcleo de Investigação Aplicado a Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto Federal do Maranhão, Campus-Presidente Dutra.

oxidativos, mas também desempenhar um papel vital na manutenção da saúde e na prevenção de doenças crônicas degenerativas. Os antioxidantes naturais especialmente fitoquímicos isolados de plantas medicinais atuam como defensores químicos diretos e são descritos pela sua capacidade de eliminação das espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS). As interações celulares e moleculares dos compostos (poli) fenólicos são relevantes para a prevenção de doenças tornando-os fontes naturais particularmente atraentes que se destinam à supressão de diversos mecanismos celulares associados ao estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

O Brasil por ser um país geograficamente de grande faixa territorial possui uma grande diversidade de espécies vegetais, distribuídas em distintas famílias as quais têm sido popularmente utilizadas para tratar diversas doenças (Braga, 2021). Muitos medicamentos, atualmente utilizados, são derivados da biodiversidade de plantas medicinais, decorrente tanto

RESUMO: O estresse oxidativo desempenha um papel essencial na patogênese de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurodegenerativas e câncer. A proteção contra danos oxidativos e doenças crônicas é alcançada por meio de uma variedade de antioxidantes endógenos e exógenos, que desempenham um papel vital em mecanismos de defesa. As plantas medicinais podem não só proteger os danos

da observação e manejo da flora por povos tradicionais como da verificação a partir de pesquisas científicas (Palhares et al., 2021).

As plantas produzem uma admirável variedade de metabólitos secundários vegetais, com uma diversidade de esqueletos químicos como glucosinolatos, alcalóides, terpenos, flavonoides e outros polifenóis (Nasim; Sandeep; Mohanty, 2022). Pode-se distinguir as funcionalidades próprias de cada classe de metabólito secundário, por exemplo os compostos nitrogenados ou alcalóides têm demonstrado efeitos farmacológicos significativos, como anticonvulsivantes, analgésicos, antifúngicos, anti-helmínticos, anti-inflamatórios, antimaláricos, antibacterianos e cardiotônicos (Marella et al., 2013), os terpenos e terpenoides, possuem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo anticancerígena, antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e antialérgica (Masyita et al., 2022).

Os compostos polifenólicos compõem os fitoquímicos de origem vegetal mais abundantes e exercem um papel protetor contra patologias nas quais o estresse oxidativo está associado, relata-se ações para uma ampla gama de atividades como anti-inflamatória, antiproliferativa, antimicrobiana, antimutagênica, neuroprotetora e principalmente antioxidante (Hassan et al., 2017; Kasote et al., 2015; Y. Aboul-Enein; Berczynski; Kruk, 2013). Assim as plantas medicinais despertaram considerável interesse nas pesquisas voltadas a entender o papel dos polifenóis naturais na regulação de várias vias de sinalização celular relacionadas ao estresse oxidativo (Pérez-Torres et al., 2021).

Estudos epidemiológicos e clínicos indicam que os derivados de produtos naturais podem combater o stress oxidativo e diminuir a morbidade e mortalidade associadas às doenças crônicas (Chen et al., 2016a; Chen et al., 2021b; Naeem et al., 2022).

ESTRESSE OXIDATIVO E RADICAIS LIVRES

No corpo humano são produzidos diversos mecanismos fisiológicos e bioquímicos causadores de radicais livres. A formação excessiva de radicais livre provoca danos oxidativos ao DNA celular, proteínas e lipídios, danificando células e tecidos e afetando as vias de sinalização, o que pode resultar no início ou desenvolvimento da patogenia de muitas doenças (Jones, 2008).

Em situações de stress oxidativo são geradas espécies reativas de oxigênio mais geralmente conhecidos com EROs, juntamente com espécies reativas de nitrogênio (ERNs). A formação destas espécies químicas é bem reconhecida por desempenharem um papel duplo em sistemas biológicos. O caráter benéfico das EROs nas células deve-se a atuação como mensageiros secundários em cascatas de sinalização intracelular, bem como reguladores de homeostase no corpo humano e na defesa contra agentes infecciosos. No entanto, em altas concentrações as EROs são importantes mediadores de danos às estruturas celulares (lipídios e membranas, proteínas e ácidos nucleicos) (Zahra

et al., 2021). Os resultados do estresse oxidativo nas células e tecidos, diz respeito a danos à membrana, fragmentação ou ligações cruzadas aleatórias de moléculas como DNA, enzimas e proteínas estruturais e até mesmo levar à morte celular induzida pela fragmentação do DNA e peroxidação lipídica (Zeb, 2020).

A produção cumulativa de EROs/ERNs por fatores endógenos ou exógenos é denominada estresse oxidativo e é comum para muitos tipos de doenças que estão ligadas ao desequilíbrio celular redox. Os efeitos danosos destas espécies químicas são equilibrados pela ação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (Ratnam et al., 2006).

Em situação de estresse oxidativo são geradas espécies reativas de oxigênio (EROs) como superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxil (OH), radicais peroxil (ROO^{\cdot}), óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ($ONOO^-$) entre outras. Essas espécies reativas estão envolvidas em vias de reação complexas e diversas e às vezes formam moléculas e átomos com elétrons desemparelhados chamados radicais livres (Hameister et al., 2020).

Os principais mecanismos de defesas antioxidantes para proteger o organismo do ataque das espécies reativas de oxigênio são:

(a) anulação da formação de ERO através de inibição de enzimas ou quelação de elementos envolvidos no estresse oxidativo;

(b) sequestro de ERO pelos sistemas enzimáticos ou não enzimáticos, que impedem a continuação das reações em cadeia;

(c) reparação de biomoléculas oxidadas por ERO, especialmente lipídios, proteínas, enzimas, carboidratos e DNA em células e tecidos (Halliwell & Gutteridge, 1999). Algumas das defesas antioxidantes celulares são mostradas na Figura 1.

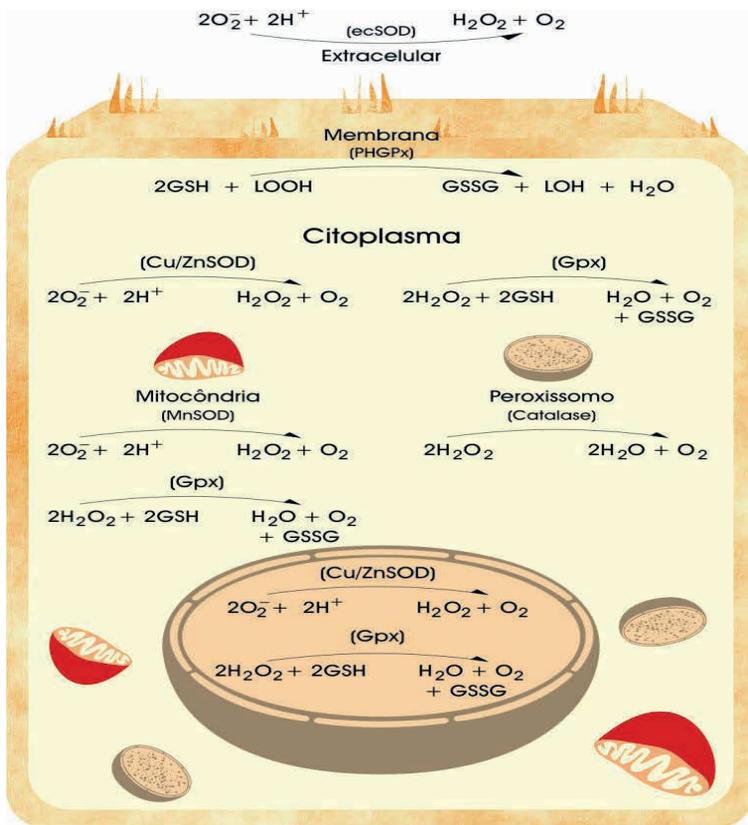


Figura 1: Principais vias endógenas de destruição enzimática das espécies reativas de oxigênio (ERO) (Adaptado de Engelhardt, 1999).

COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS E SEUS MECANISMOS COMO ANTIOXIDANTES

Os compostos fenólicos, metabólitos secundários de plantas, estão entre os antioxidantes naturais mais importantes. Essa propriedade dos compostos fenólicos é essencial para impedir o acúmulo de radicais livres, estes que exercem uma função importante na gênese de muitas doenças. A partir dessa classe de compostos, novos antioxidantes ou mesmo novos medicamentos são desenvolvidos para prevenir doenças ou danos provocados por espécies reativas.

Os fenólicos são caracterizados por ser um grupo de pequenas moléculas com uma variedade de esqueletos químicos possuindo pelo menos uma unidade fenólica e podem ser divididos em diferentes subgrupos com base em suas propriedades estruturais, como ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, cumarinas, lignanas, quinonas, estilbenos e curcuminóides representativos.

Os antioxidantes têm a habilidade de neutralizar os radicais livres, recebendo

ou doando elétrons para extinguir a condição desapareada do radical, extinguindo ou transformando-se em radicais livres menos perigosos. Desta maneira a atividade antioxidante dos compostos fenólicos pode ser principalmente atribuída a estrutura química ideal desta classe de metabolitos que facilita a forte capacidade de eliminação de radicais livres.

A relação entre estrutura e atividade antioxidante dos compostos fenólicos está relacionada com sua reatividade como agente doador de hidrogênio ou elétrons (Figura 2), agilidade de estabilizar e deslocar os elétrons desemparelhados e reatividades com outros antioxidantes (Rice-Evans; Miller; Paganga, 1997; Reis et al., 2007). A partir da doação de hidrogênio ou elétron de grupos hidroxila localizado no anel aromático ocorre a redução de agentes oxidantes como os radicais hidroxil, sequestro de radicais como o superóxido (Bhanja Dey et al., 2016; Zeb, 2020).

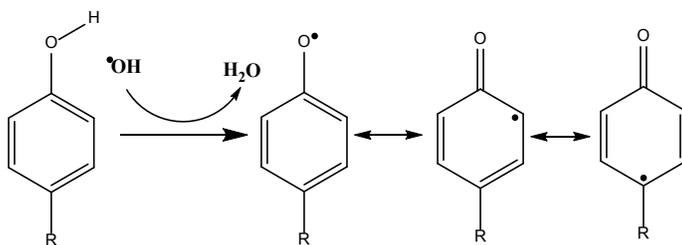


Figura 2: Sequestro de radical livre por composto fenólico (Adaptado de Bhanja Dey et al., 2016).

Os compostos fenólicos exercem um extraordinário papel na absorção e neutralização de radicais livres e algumas vezes agem como quelantes de metais (Figura 3) ou modulando a modulação a expressão de genes (Soobrattee et al., 2005), atuando na etapa de iniciação e propagação do processo oxidativo. Estas características são relacionadas principalmente ao processo de transferência de elétrons entre espécies químicas (átomos e/ou íons) de substâncias que reagem entre si, propriedades de óxido redução, bem como aos compostos intermediários, formados pela ação destes antioxidantes, relativamente estáveis devido à ressonância do anel aromático apresentado por estes compostos (Lu, 2010).

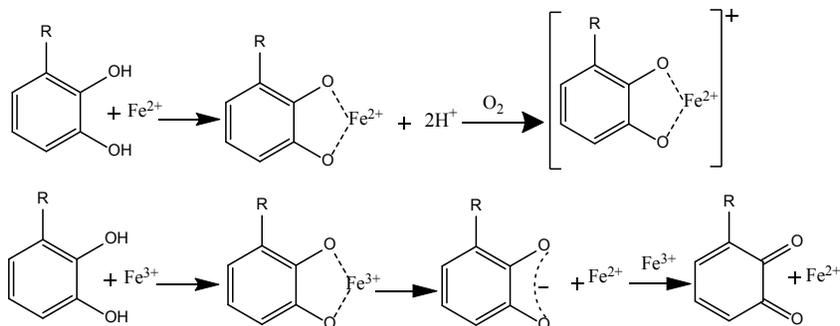


Figura 3: Mecanismo de quelação de metais de antioxidantes fenólicos

A habilidade de sequestrar radicais livres pelos compostos fenólicos depende da organização dos grupos funcionais sobre a estrutura nuclear do composto (Soobrattee et al., 2005). O potencial do efeito antioxidante dessa classe de compostos, relatado em várias publicações, está sujeito os seus esqueletos químicos (especificamente à presença e número de grupos hidroxila e aos efeitos de conjugação e ressonância, bem como aos três critérios de Bors nos flavonoides, por exemplo (Figura 4) (Bors; Michel; Stettmaier, 1997; Fraga, 2007).

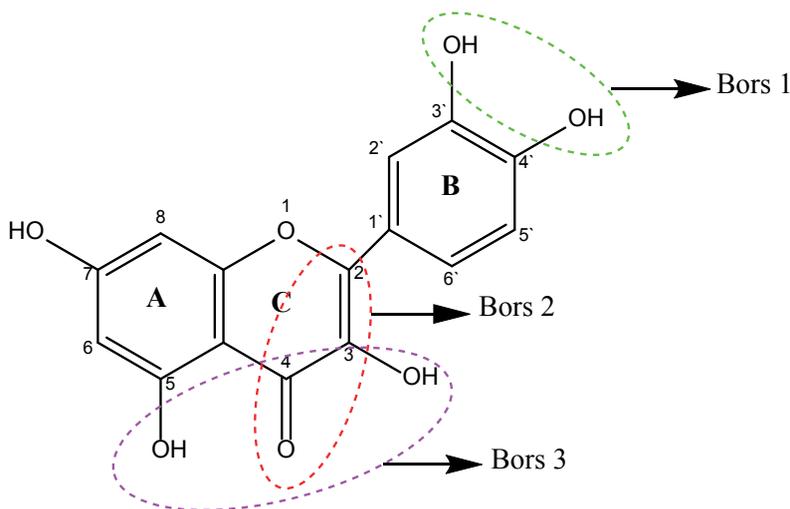


Figura 4: Sumarização dos três critérios de Bors (Platzer et al., 2021).

O critério **1** diz respeito aumento da estabilidade do radical resultante devido a presença do grupo catecol no anel B, o **2** está relacionado a facilidade de deslocalização de elétrons devido as ligações duplas em 2,3 e grupo 4-oxo no anel C e o **3** a deslocalização de elétrons via pontes de hidrogênio facilitada pela combinação dos efeitos dos grupos OH nas posições 3 e 5 grupos OH nos anéis A e C e grupo 4-oxo no anel C (Bors; Michel; Stettmaier, 1997).

Outro fato, que influencia a capacidade antioxidante de compostos fenólicos é o número e a configuração dos grupos hidroxil na molécula (Cheng et al., 2002). Em geral, a eficiência da atividade antioxidante dos fenóis está associada a presença de substituintes nas posições em orto e /ou para, e com a capacidade de doar os elétrons. O efeito estérico impede radicais fenólicos de acoplamento e, portanto, aumenta o número de sequestro de radicais peróxil (Rodrigues et al., 2006).

Os compostos fenólicos atuam modulando em células ao interagir com moléculas que causam danos aos diferentes sistemas celulares. Nestes casos, os mesmos agem induzindo a ativação da PKC (proteína quinase), regulando a enzima ciclo oxigenase-2 (COX-2) no processo inflamatório e a homeostase do cálcio (Soobrattee et al., 2005).

No entanto, é importante ressaltar que os compostos fenólicos, em determinadas condições, podem apresentar também atividade pró-oxidante (Boudet, 2007).

ANTIOXIDANTE NATURAIS DERIVADOS DAS FRUTAS COMO UMA ROTA PARA PREVENÇÃO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO ESTRESSE OXIDATIVO

A produção descontrolada de espécies reativas de oxigênio e os produtos resultantes de suas reações com biomoléculas e células contribuem para a etiologia de diversas patologias, entre as quais a mais relatada é o câncer (Caliri; Tommasi; Besaratinia, 2021; Wigner et al., 2021).

O conhecimento sobre a prevenção do câncer com a intervenção de antioxidante naturais baseia-se no fato que as frutas e os vegetais contêm antioxidantes e estão associados a baixas taxas de câncer naqueles que os consomem (Sharma; Mcclées; Afaq, 2017). Desta maneira comer frutas frescas constitui uma importante fonte de ingestão de nutrientes naturais, além disso, as frutas também podem ser fontes de diferentes produtos para consumo como vinho de frutas, suco de frutas, frutas em conserva entre outros.

As frutas são um excelente banco de fitoquímicos com ação antioxidantes, como os tocoferóis (vitamina E), ascorbato (vitamina C), carotenóides, compostos polifenólicos como flavonóides, ácidos fenólicos, antocianinas, proteínas e minerais (Pruteanu et al., 2023).

No contexto do estresse oxidativo, vários estudos pré-clínicos forneceram uma perspectiva abrangente sobre os flavonóides que podem ajudar a otimizar sua ação na prevenção e terapia das doenças (Ramos, 2008). Os flavonoides das frutas suprimem o câncer, modulando as atividades das enzimas eliminadoras de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzem a autofagia excessiva ou prejudicando o fluxo de autofagia, principalmente nas células cancerígenas resistentes à apoptose (Zhang et al., 2021). Desencadeiam vias apoptóticas e regulam negativamente as vias de sinalização pró-inflamatórias (Slika et al., 2022), também possuem dupla ação em relação à homeostase das EROs, atuam como antioxidantes em condições normais e são fortes pró-oxidantes em células cancerígenas.

Em adição as frutas possuem diferentes corantes naturais com promissoras atividades biológicas (Lu et al., 2021). Esses corantes exercem papéis fundamentais no desenvolvimento das plantas e durante a fotossíntese, atraindo polinizadores e auxiliando na resistência a estresses bióticos e/ou abióticos (Chavan, 2016). Os principais pigmentos nas frutas compreendem carotenóides responsáveis pelas cores vermelho, amarelo e laranja (por exemplo tomate) os flavonoides que contribuem para a cor amarela (por exemplo, frutas cítricas) e as antocianidinas com o vermelho, roxo e azul (por exemplo, uva e mirtilo (Lu et al., 2021). Esses pigmentos têm poderosas atividades antioxidantes e múltiplos benefícios à saúde, como retardar o envelhecimento, reparar o sistema nervoso, anti-

aterogenicidade, anticancerígeno e anti-inflamatório (Blumfield et al., 2022). Desta maneira estes pigmentos naturais não são apenas antioxidantes poderosos, mas também trazem uma série de outros benefícios à saúde.

REFERÊNCIAS

Braga, F. C. Paving New Roads Towards Biodiversity-Based Drug Development in Brazil: Lessons from the Past and Future Perspectives. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.31(5), p.505-518, 2021.

Bhanja Dey, T. et al. Antioxidant phenolics and their microbial production by submerged and solid state fermentation process: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 53, p. 60-74, jul. 2016.

Blumfield, M. et al. Should We 'Eat a Rainbow'? An Umbrella Review of the Health Effects of Colorful Bioactive Pigments in Fruits and Vegetables. **Molecules**, v. 27 (13), p. 4061, 24 jun. 2022.

Bors, W.; Michel, C.; Stettmaier, K. Antioxidant effects of flavonoids. **BioFactors**, v. 6 (4), p. 399-402, 1997.

Boudet, A. M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. **Phytochemistry**, v. 68 (22-24), p. 2722–2735, nov. 2007.

Caliri, A. W.; Tommasi, S.; Besaratinia, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108365, jan. 2021.

Chavan, U.D. **Plants Secondary Metabolites and Pigments**. Illustrated edition. Índia: Daya Publishing House, 2016.

Cheng, Z. et al. Study on the multiple mechanisms underlying the reaction between hydroxyl radical and phenolic compounds by qualitative structure and activity relationship. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10(12), p. 4067-4073, dez. 2002.

Chen, W.; Jia, Z.; Pan, M.H; Anandh Babu, P.V. Natural Products for the Prevention of Oxidative Stress-Related Diseases: Mechanisms and Strategies. *Oxid Med Cell Longev*, v. 2016, p. 4628502, jan. 2016a.

Chen, X.; Drew, J.; Berney, W.; Lei, W. Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells*, v. 10(6) p.1309, may, 2021b.

Engelhardt, J. F. Redox-Mediated Gene Therapies for Environmental Injury: Approaches and Concepts. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 1(1), p. 5-27, mar. 1999.

Fraga, C. G. Plant polyphenols: How to translate their in vitro antioxidant actions to in vivo conditions. **IUBMB Life**, v. 59 (4-5), p. 308-315, jan. 2007.

Hameister, R. et al. Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) and oxidative stress in arthroplasty. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 108 (5), p. 2073-2087, jul. 2020.

Hassan, W. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17 (12), p. 1336-1370, mar. 2017.

- Gutteridge, J. M. C.; Halliwell, B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: A Historical Look to the Future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 899 (1), p. 136-147, 25 jan. 2000.
- Jones, D. P. Radical-free biology of oxidative stress. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 295 (4), p. C849–C868, out. 2008.
- Kasote, D. M. et al. Significance of Antioxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11(8), p. 982-991, 2015.
- Lü, J. et al. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 14 (4), p. 840-860, abr. 2010.
- Lu, W. et al. Antioxidant Activity and Healthy Benefits of Natural Pigments in Fruits: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (9), p. 4945, maio 2021.
- Marella, A. et al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.21(1), p.1-12, jan, 2013.
- Masyita, A. et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. **Food Chemistry**, v. 19 (13), 100217, 2022.
- Nasim, N.; Sandeep, I. S.; Mohanty, S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. **The Nucleus**, v. 65 (3), p. 399-411, dez. 2022.
- Naeem, A.; Hu, P.; Yang, M.; Zhang, J.; Liu, Y.; Zhu, W.; Zheng, Q. Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. *Molecules*, v.27(23), p. 8367, nov, 2022.
- Palhares, R. M. et al. Medicinal Plants and Herbal Products From Brazil: How Can We Improve Quality? **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, jan. 2021.
- Pérez-torres, I. et al. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (4), p. 1786, fev. 2021.
- Platzer, M. et al. How Does the Phenol Structure Influence the Results of the Folin-Ciocalteu Assay? **Antioxidants**, v. 10 (5), p. 811, maio 2021.
- Pruteanu, L.L. Bailey, D.S. Grădinaru, A.C. Jäntschi, L. The Biochemistry and Effectiveness of Antioxidants in Food, Fruits, and Marine Algae. **Antioxidants (Basel)**, v. 12 (4), p.860, apr. 2023.
- Ramos, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 52(5), p. 507–526, maio 2008.
- Ratnam, D. V. et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of Controlled Release**, v. 113(3), p. 189-207, jul. 2006.
- Reis, Bruno Miguel Macedo da Silva. **Síntese de derivados de ácidos fenólicos e estudo da sua actividade antioxidante**. 2008. Tese de Doutoramento. Instituto Politécnico do Porto. Instituto Superior de Engenharia do Porto.

Rice-evans, C.; Miller, N.; Paganga, G. Antioxidant properties of phenolic compounds. **Trends in Plant Science**, v. 2(4), p. 152-159, abr. 1997.

Rodrigues, F. H. A. et al. Antioxidant activity of cashew nut shell liquid (CNSL) derivatives on the thermal oxidation of synthetic cis-1,4-polyisoprene. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17(2), p. 265-271, abr. 2006.

Sharma, P.; Mccllees, S.; Afaq, F. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. **Molecules**, v. 22 (1), p. 177, 24 jan. 2017.

Slika, H. et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112442, fev. 2022.

Soobrattee, M. A. et al. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 579 (1-2), p. 200-213, nov. 2005.

Wigner, P. et al. The Interplay between Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in Bladder Cancer Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22 (9), p. 4483, abr. 2021.

About-enein, Y.; H.; Berczynski, P.; Kruk, I. Phenolic Compounds: the Role of Redox Regulation in Neurodegenerative Disease and Cancer. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13(3), p. 385-398, jan. 2013.

Zahra, K. F. et al. The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1-25, ago. 2021.

Zeb, A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44 (9), set. 2020.

Zhang, Z. et al. The Multifaceted Role of Flavonoids in Cancer Therapy: Leveraging Autophagy with a Double-Edged Sword. **Antioxidants**, v. 10 (7), p. 1138, jul. 2021.