

ESPÉCIES REATIVAS E A AÇÃO DOS ANTIOXIDANTES

Camila da Silva¹ Amanda Rodrigues de Freitas¹ e Aline Gritti Rodrigues².

1. Graduanda do 5º semestre de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.
2. Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

Resumo

As espécies reativas são moléculas altamente instáveis que possuem alta reatividade. Sua presença é crítica para a manutenção de funções fisiológicas normais. Em situações onde há desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes ocasiona o estresse oxidativo, uma reação em cadeia que pode levar uma célula ao óbito, desenvolver doenças crônicas e degenerativas ou danificar o DNA ou o RNA. Os métodos mais utilizados para aferição indireta das espécies reativas são os espectrofotométricos e cromatométricos. O presente estudo tem como objetivo demonstrar a ação das espécies reativas, sua relação com a patogênese de doenças e a importância dos antioxidantes para o organismo humano e na qualidade de vida. Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado através da busca por artigos disponíveis nas plataformas Scielo, LILACS, PubMed, Google Acadêmico e revistas eletrônicas. Estudos apontam que as espécies reativas desempenham um importante papel na patogênese de diversas doenças.

Palavras-chave: espécies reativas, antioxidantes, patologia, estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

As espécies reativas são moléculas liberadas pelo metabolismo do corpo, constituídas de um ou associação de átomos, possuindo um elétron desemparelhado em sua órbita mais externa. Essa característica resulta em alta instabilidade energética e cinética, no qual precisam doar ou retirar um elétron de outra molécula para se manterem estáveis. Porém, embora atuem nas reações de oxirredução, alguns deles não possuem em sua última camada elétrons desemparelhados. A principal fonte de espécies reativas produzidas no organismo vem do metabolismo normal do oxigênio (COTINGUIBA et al., 2013; SUCUPIRA, SILVA, PEREIRA, COSTA, 2012).

O oxigênio (O₂) e o hidróxido (OH) são as principais formas reativas, no qual o O₂ possui uma baixa capacidade de oxidação e o OH uma pequena capacidade de difusão, sendo o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. Embora o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) não seja considerado uma espécie reativa verdadeira, este é capaz, através de reações enzimáticas, de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) (VASCONCELOS et al., 2014).

As espécies reativas podem interagir com outras moléculas do corpo, sendo destruídas caso sua produção seja pequena. Porém, quando ocorre aumento na concentração destas espécies, ultrapassando a defesa antioxidante, o sistema biológico estará diante de uma situação de estresse oxidativo, resultando em graves danos em macromoléculas biológicas (como mutação no DNA e inativação das funções de proteínas, lipídeos e carboidratos), envelhecimento precoce e desenvolvimento de doenças como câncer, doenças pulmonares,

catarata, doenças cardiovasculares, Parkinson, Alzheimer, aterosclerose, entre outras (CUNHA, MOURA, BARBOSA, SANTOS, 2016; TELES, MONTEIRO, OLIVEIRA, RIBEIRO-FILHO, 2015).

Os antioxidantes são substâncias responsáveis pela inibição e redução das lesões ocasionadas pelas espécies reativas nas células. Encontram-se presentes nos alimentos e naturalmente em nosso organismo, protegendo-o contra a ação oxidativa dessas substâncias (COTINGUIBA et al., 2013; VASCONCELOS et al., 2014).

Ultimamente, o interesse pelo estudo das espécies reativas e antioxidantes tem-se intensificado, no qual o principal motivo para estas espécies serem foco de estudo, é o papel estabelecido na patogênese de diversas doenças (CUNHA, MOURA, BARBOSA, SANTOS, 2016). Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo demonstrar a ação das espécies reativas, sua relação com a patogênese de doenças e a importância dos antioxidantes para o organismo humano e na qualidade de vida.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado através da busca por artigos disponíveis nas plataformas Scielo, LILACS, PubMed, Google Acadêmico e revistas eletrônicas. Não houve restrição do ano ou idioma de publicação. Utilizou-se como palavras-chave: espécies reativas, antioxidantes, patologia, estresse oxidativo.

ESPÉCIES REATIVAS E O ESTRESSE OXIDATIVO

As espécies reativas são naturalmente produzidas pelo metabolismo dos seres vivos. Podem ser geradas no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana e o seu alvo celular (lipídeos, proteínas, carboidratos e DNA) está relacionado com o seu sítio de formação. Podem reagir com outras moléculas, retirando elétrons dessas substâncias, modificando suas estruturas moleculares (COTINGUIBA et al., 2013; MARTELLI, NUNES, 2014).

De acordo com COTINGUIBA et al., 2013 a produção dessas espécies faz parte do metabolismo e estão presentes em situações normais, nos processos fisiológicos envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intracelular e produção de substâncias como hormônios e enzimas. Para controlar essa produção e seus efeitos negativos, o organismo possui um sistema antioxidante.

Segundo MARTELLI, NUNES, 2014 nestas condições celulares normais, há um equilíbrio entre a produção de espécies reativas e sua neutralização por esses sistemas antioxidantes. Entretanto, quando a sua produção é aumentada ou há deficiência da disponibilidade dos antioxidantes para neutralizar estas espécies, podem conduzir ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo ocasiona lesões aos constituintes celulares como a peroxidação dos lipídeos de membrana e oxidação de receptores hormonais e enzimas; e lesões no material genético, como a oxidação de bases do DNA que podem resultar em processos mutagênicos e tumorais.

Fatores relacionados a hábitos de vida como consumo de álcool, tabagismo, dieta inadequada, exercícios físicos intensos, envelhecimento e estados psicológicos que provoquem estresse emocional, estão relacionados ao aumento do estresse oxidativo. Poluição ambiental, resíduos de pesticidas presentes nos alimentos, Raios-X,

radiação ultravioleta, radiação gama e substâncias presentes em alimentos e bebidas (aditivos químicos, hormônios, entre outros) são fatores que também podem estar relacionados. Há também a participação de patologias crônicas (diabetes mellitus, câncer, hipertensão arterial, entre outras) e degenerativas (Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson) associadas ao estresse oxidativo (SANTOS, 2013; SILVA, FERRARI, 2011; VASCONCELOS et al., 2014).

As espécies reativas podem ser produzidas por eosinófilos, neutrófilos e células endoteliais. Os microrganismos fagocitados são indutores de sua produção, pois as células fagocitárias produzem superóxido como parte do mecanismo de defesa imunológica para eliminação de microrganismos patogênicos. Podem favorecer também para a liberação de espécies reativas os complexos imunes, o ácido aracdônico, os leucotrienos e o fator de ativação plaquetária (TELES, MONTEIRO, OLIVEIRA, RIBEIRO-FILHO, 2015; VASCONCELOS et al., 2014).

PAPEL ESTABELECIDO NA PATOGÊNESE DE DOENÇAS

Há evidências de que as espécies reativas possam estar envolvidas em mais de 50 doenças ou eventos nosológicos. A poluição do ar é um grande exemplo de fator ambiental que ocasiona o desbalanço oxidativo, no qual as partículas inaladas produzem resposta inflamatória nos alvéolos. Displasia broncopulmonar, enfisema, toxicidade por bleomicina, asma, síndrome da angústia respiratória do adulto e pneumoconiose são doenças pulmonares associadas a essas espécies (VASCONCELOS et al., 2014).

O aumento de espécies reativas pode ser um pré-fator para a obesidade. Além disso, as citocinas inflamatórias formadas pela doença podem também acarretar o aumento de EROs, gerando um círculo vicioso. A obesidade aumenta a necessidade metabólica do miocárdio, como consequência aumento do consumo de oxigênio. Dessa forma, devido à maior respiração mitocondrial, aumenta-se a produção de espécies reativas. O estresse oxidativo estabelecido pode ocasionar o desenvolvimento de outras doenças crônicas, como a síndrome metabólica e a resistência à insulina (FRANÇA et al., 2013; SILVA, JASIULIONIS, 2014).

VELLOSA et al., 2013 descreve a participação do estresse oxidativo em várias patologias, como doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, diabetes e cânceres. Diversos tumores apresentam altos níveis de EROs, como melanoma, leucemias, carcinomas gástrico, prostático, mamário e de cólon. Células tumorais estão frequentemente expostas a situações de estresse, como perda de adesão célula-célula e célula-matriz extracelular, hipóxia (baixos níveis de oxigênio), desbalanço no metabolismo oxidativo e diversos fatores ambientais.

Devido ao fato de estar exposto a altas concentrações de oxigênio e em contato direto com o meio externo, o trato respiratório é um importante alvo de danos ocasionados por oxidantes. A fumaça do cigarro pode ocasionar várias doenças degenerativas pulmonares e cardiovasculares, bem como o câncer, pois este possui uma grande diversidade de compostos que podem induzir ao dano oxidativo, incluindo muitos oxidantes e espécies reativas de oxigênio. A mucina, a GSH, o ácido úrico, proteínas (particularmente a albumina) e o ácido ascórbico são os principais antioxidantes do trato respiratório (VASCONCELOS et al., 2014).

SILVA, FERRARI, 2011 descreve que através de diversos estudos, foi demonstrado que o envelhecimento celular está associado à redução da integridade funcional das mitocôndrias, como resultado, o aumento da produção de espécies reativas. Alguns autores sugerem que mutações ocorridas no genoma mitocondrial modificam o metabolismo mitocondrial, reduzindo a síntese de ATP e predispondo a célula ao envelhecimento. Através de complexos mecanismos celulares e moleculares, o estresse oxidativo promove o envelhecimento celular, com taxas crescentes ao longo dos anos. Entretanto, o controle alimentar (ingestão de alimentos ricos em antioxidantes e pobres em pró-oxidantes) aliado a um estilo de vida saudável reduz o estresse oxidativo, melhora a função mitocondrial, aumenta a longevidade e melhora a saúde e qualidade de vida.

DEFESA ANTIOXIDANTE

O conjunto de antioxidantes faz parte do sistema de defesa, auxiliando na manutenção da homeostasia oxidativa. São substâncias que estão presentes em pequenas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, porém possuem a capacidade de atrasar ou inibir a oxidação, reduzindo as lesões causadas pelas espécies reativas nas células, podendo ser produzidos pela própria célula ou obtidos através da alimentação. A classificação mais utilizada divide os antioxidantes em dois sistemas: o enzimático e o não enzimático (CUNHA, MOURA, BARBOSA, SANTOS, 2016; SUCUPIRA, SILVA, PEREIRA, COSTA, 2012).

O sistema enzimático compreende diversas enzimas produzidas no organismo, composto principalmente pela superóxido dismutase – SOD, catalase – CAT e a glutathione peroxidase - GPx²³. É o primeiro sistema a agir, possuindo a capacidade de inativar os efeitos maléficos das espécies reativas no organismo (COTINGUIBA et al., 2013; FANHANI, FERREIRA, 2006).

Quanto aos antioxidantes não enzimáticos, fazem parte deste grupo algumas vitaminas (C, E e A), outras substâncias (ex: carotenoides, flavonoides, polifenóis, furanoides e tióis) e produtos sintéticos (ex: N-acetilcisteína, Ebselen e Trolox) (VASCONCELOS et al., 2014).

FANHANI, FERREIRA, 2006 descreve que o betacaroteno, selênio, vitaminas C e E e outras propriedades antioxidantes desempenham papel preventivo, neutralizando e retirando do organismo as espécies reativas. São exemplos de alimentos o mamão, a laranja, a cebola, a cenoura, o morango e o espinafre.

A inserção de alimentos com propriedades antioxidantes através da dieta são indispensáveis para a defesa apropriada contra a oxidação, e conseqüentemente na manutenção da saúde. A diminuição do risco de desenvolvimento de doenças associadas ao estresse oxidativo está diretamente relacionado ao consumo de frutas e vegetais, ricos em vitaminas, aumentando a capacidade antioxidante. A vitamina C é um dos mais poderosos antioxidantes adquiridos da dieta, sendo considerado um dos mais potentes e menos tóxico dos antioxidantes naturais. Sua ingestão recomendada é de 75 a 125 mg por dia, dependendo de fatores como idade, peso e sexo. São exemplos de alimentos ricos em vitamina C: a goiaba, o caju, a manga, a laranja, entre outros (FANHANI, FERREIRA, 2006; SILVA, JASIULIONIS, 2014; SUCUPIRA, SILVA, PEREIRA, COSTA, 2012).

OLIVEIRA et al. 2011 descreve que mais de 85% da vitamina C é proporcionada por frutas e hortaliças sendo considerado o antioxidante hidrossolúvel de maior importância no organismo. O ácido ascórbico pode prevenir

mutações no DNA de humanos, no qual em altas concentrações reduzem mutações causadas pelo estresse oxidativo.

Segundo SILVA, JASIULIONIS, 2014 a prática de atividades físicas pode atuar retardando o envelhecimento e é um importante coadjuvante no mecanismo contra doenças. Os exercícios físicos podem reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio, pois aumentam a ativação de enzimas antioxidantes. Entretanto, durante exercícios muito intensos, os níveis de EROs podem aumentar, sendo um importante fator da formação do estresse oxidativo, dessa forma, a prática deve ser moderada.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO ESTRESSE OXIDATIVO

Os produtos originados durante as reações químicas são medíveis e utilizados como biomarcadores do estresse oxidativo. Estes marcadores estão disponíveis em fluídos biológicos (urina, soro, suor, saliva e até mesmo o ar expirado). Determinados indicadores indiretos podem ser aplicados durante a avaliação do paciente, embora a maioria dos métodos diagnósticos não se aplique na prática clínica devido à complexidade e custos dos métodos (CAMPOS, LEME, 2018).

Os espectrofotométricos e cromatométricos são os métodos mais utilizados para aferição indireta das espécies reativas e as lesões oxidativas. Medem a atividade enzimática (SOD, catalase, GSH-Px e GSH-Rd) e/ou a concentração de tripeptídeos (GSH, GSSG) e aldeídos (MDA). A lipoperoxidação de membranas é normalmente monitorada pelo método do MDA (malonaldeído) e o estresse oxidativo, por dosagens de GSSG e/ou pelo cálculo da razão GSSG/GSH (VASCONCELOS et al., 2014).

A avaliação laboratorial dos marcadores não enzimáticos inclui a dosagem de vitaminas dos complexos E, C e A, avaliação de ceruloplasmina e transferrina séricas, dosagem de ácido úrico, além dos cofatores zinco, cobre, manganês e selênio. A avaliação é realizada através de reagentes obtidos em kits comerciais com custo acessível à prática clínica (CAMPOS, LEME, 2018)

Geralmente nos quadros de estresse oxidativo, devido à compensação contra a ação tóxica das espécies reativas, a mensuração de componentes enzimáticos indicará aumento da atividade das enzimas, juntamente os marcadores diretos de lesão celular, estarão aumentados quando na presença de atividade tóxica. No caso de componentes não enzimáticos, a diminuição dos analitos indicará falha na defesa antioxidante, sendo a suplementação nutricional indicada (CAMPOS, LEME, 2018; VELLOSA et al., 2013).

CONCLUSÃO

As espécies reativas são moléculas que possuem alta reatividade, sendo destruídas caso sua produção seja pequena, porém, quando ocorre aumento na sua concentração, ultrapassando a defesa antioxidante, o sistema biológico estará diante de uma situação de estresse oxidativo. O estresse oxidativo exerce função relevante na patogenia de várias doenças como câncer, catarata, doenças cardiovasculares e pulmonares, Parkinson, aterosclerose, entre outras. Por sua vez, os antioxidantes desempenham função importantíssima no controle desses oxidantes, impedindo sua formação.

Dessa forma, a introdução de alimentos ricos em antioxidantes na dieta associado a um estilo de vida saudável é de suma importância para a prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo e para uma melhor qualidade de vida. Um grande exemplo de antioxidante adquirido através da dieta é a vitamina C, sendo considerado um dos mais potentes e menos tóxico dos antioxidantes naturais.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Marta Ribeiro et al. Geração e desintoxicação enzimática de espécies reativas de oxigênio em plantas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 44, n. 3, p. 453-460, mar. 2014.

CAMPOS, Marco Túlio; LEME, Fabíola de Oliveira Paes. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **Pubvet, Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 12, n. 1, p. 1-8, jan. 2018.

CUNHA, Amanda Lima; MOURA, Karlliane Silva; BARBOSA, James Cleudson; SANTOS, Aldenir Feitosa dos. Fundamentos químicos da ação dos radicais no organismo. **Diversitas Journal**, jan./abr. 2016, n. 1, v. 1, p. 08-13.

COTINGUIBA, George Gomes et al. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **Journal of Health Sciences**, 2013, n. 3, v. 15, p. 231-237.

FANHANI, Ana Paula Gerin; FERREIRA, Márcia Pires. AGENTES ANTIOXIDANTES: SEU PAPEL NA NUTRIÇÃO E SAÚDE DOS ATLETAS. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 1, n.2, p. 33-41, 2006.

FRANÇA, Bruna Karoline et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastrenterologia**, 2013, v. 20, n. 5, p. 199-206.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 54-57, sep. 2014.

OLIVEIRA, Daniela da Silva et al. Vitamina C, carotenoides, fenólicos totais e atividade antioxidante de goiaba, manga e mamão procedentes da Ceasa do Estado de Minas Gerais. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 33, n. 1, p. 89-98, 2011.

RIBEIRO, Sônia Machado Rocha et al. A FORMAÇÃO E OS EFEITOS DAS ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NO MEIO BIOLÓGICO. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 21, n. 3, p. 133-149, sep./dec. 2005.

SANTOS, José Alberto Fernandes Gomes dos. *Exercício Físico, Radicais Livres, Espécies Reativas de Oxigênio, Envelhecimento e Doenças Neurodegenerativas*. 2013. 36 f. Monografia – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/47820/R%20-%20E%20-%20JOSE%20ALBERTO%20FERNANDES%20GOMES%20DOS%20SANTOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n.1, p. 38-42, 2014.

SILVA, Walisson Junio Martins da; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.

SUCUPIRA, Natália Rocha; SILVA, Aline Braga da; PEREIRA, Gerlândia; COSTA, Juliana Nascimento da. Métodos para Determinação da Atividade Antioxidante de Frutos. **Journal of Health Sciences**, 2012, n. 4, v. 14, p. 263-269.

TELES, Yanna Carolina Ferreira; MONTEIRO, Ryanne Pinheiro; OLIVEIRA, Micaelly da Silva; RIBEIRO-FILHO, Jaime. O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. **J. Health Sci. Inst**, São Paulo, 2015, n. 1, v. 33, p. 89-93.

VASCONCELOS, Thiago Brasileiro de et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. **Journal of Health Sciences**, 2014, n. 3, v. 16, p. 213-219.

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