

## COMPOSTOS BIOATIVOS NATURAIS: AGENTES PROMISSORES NA REDUÇÃO DO EXTRESSE OXIDATIVO E PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

## NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS: PROMOTING AGENTS IN THE REDUCTION OF OXIDATIVE EXTRESS AND INFLAMMATORY PROCESSES

Rafaela da Silva Oliveira <sup>1\*</sup>, Claudia Perboni Lucas<sup>1</sup>, Gabrielli Antonucci<sup>2</sup>, Francisco Carlos da Silva<sup>3</sup>

1. Discente do curso de bacharelado em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA), Ji-Paraná, Rondônia, Brasil;
2. Discente do curso de bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA), Ji-Paraná, Rondônia, Brasil;
3. Docente do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA). Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Ji-Paraná, Rondônia, Brasil;

\*Autor correspondente: e-mail: rs.ulbra@gmail.com

Recebido: 26/02/2018; Aceito: 19/06/2018

### RESUMO

A quantidade excessiva de radicais livres no organismo pode desencadear um estresse oxidativo, que está relacionado a processos inflamatórios e diversas doenças degenerativas. Os compostos bioativos presentes nos vegetais podem reverter este processo, promovendo melhorias na qualidade de vida. Deste modo, esta revisão visa elucidar a ação dos compostos bioativos na redução do estresse oxidativo e nos processos inflamatórios. Para tanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, através de consultas em bases de dados, utilizando descritores e critérios de inclusão e exclusão. Por meio de estudos, sabe-se que a produção de radicais livres pode ocorrer como um processo fisiológico natural ou podem ser produzidos através da alimentação, consumo de álcool, tabagismo etc. Para contrabalançar essa produção, o organismo possui um sistema antioxidante que pode interceptar radicais livres do metabolismo celular ou fontes exógenas. Além disso, alguns vegetais possuem compostos bioativos, especialmente compostos fenólicos, terpenóides e algumas vitaminas, que apresentam uma atividade antioxidante e antiinflamatória por meio de diversos mecanismos de ação, podendo, por exemplo, neutralizar os radicais, diminuindo o estresse oxidativo, ou até mesmo inibir a expressão de enzimas envolvidas na inflamação. Portanto, os compostos bioativos são agentes promissores para o tratamento de diversas doenças.

**Palavras-chave:** Radicais Livres. Antioxidantes. Metabólicos secundários.

### ABSTRACT

The excessive amount of free radicals in the body can trigger oxidative stress, which is related to inflammatory processes and various degenerative diseases. The bioactive compounds present in plants can reverse this process, promoting improvements in quality of life. Thus, this review aims to

elucidate the action of bioactive compounds in the reduction of oxidative stress and inflammatory processes. For this, a bibliographic research was carried out, through database queries, using descriptors and inclusion and exclusion criteria. Through studies, it is known that the production of free radicals can occur as a natural physiological process or can be produced through food, alcohol consumption, smoking etc. To counterbalance this production, the body has an antioxidant system that can intercept free radicals from cellular metabolism or exogenous sources. In addition, some plants have bioactive compounds, especially phenolic compounds, terpenoids and some vitamins, which have antioxidant and anti-inflammatory activity through several mechanisms of action, for example neutralizing radicals, reducing oxidative stress, or even inhibit the expression of enzymes involved in inflammation. Therefore, bioactive compounds are promising agents for the treatment of various diseases.

**Keywords:** Free radicals. Antioxidants. Secondary metabolic.

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas para prevenção, tratamento e cura de doenças é um costume medicinal antigo na humanidade [1]. Existem diversas práticas comuns que envolvem uso de extratos de plantas com efeitos biológicos ainda desconhecidos e, deste modo, não comprovados sua eficácia [2, 3]. Entretanto, há uma grande evolução mundial no comércio de produtos derivados de plantas como: fitoterápicos, suplementos alimentares, cosméticos etc. Cerca de 25% dos fármacos industrializados nos dias de hoje advêm de forma direta ou indiretamente de produtos naturais e representam a principal fonte de agentes terapêuticos inovativos para doenças infecciosas e câncer [4-6].

Estudos apresentam resultados positivos em relação ao potencial farmacológico de diversas plantas [7-9]. Isso porque, além dos, macro e micronutrientes oferecidos, alguns vegetais também oferecem compostos químicos que exercem uma alta atividade biológica, os quais são chamados de

compostos bioativos e podem desempenhar diversos papéis em benefício da saúde humana [10].

Os compostos fitoquímicos são provenientes do metabolismo secundário dos vegetais e geralmente estão relacionados com os sistemas de defesa das plantas contra a radiação ultravioleta ou as agressões de insetos ou outros patógenos [11, 12]. Estes compostos possuem como função fisiológica a ação contra radicais livres e, deste modo, consegue proteger o organismo contra o estresse oxidativo, evitando e prevenindo uma série de distúrbios crônico-degenerativos, por meio de suas atividades antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral, reduzindo os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e inibição do surgimento de certos tipos de tumores malignos [13, 14].

O emprego de fitoterápicos no Brasil vem sendo privilegiado por apresentar 25% da flora mundial e menos de 1% obtiveram suas propriedades cientificamente avaliadas para comprovar uma provável ação medicinal

[15]. A região Amazônica dispõe de uma enorme riqueza biológica formada por ambientes naturais, com uma riqueza cultural oriunda do conhecimento das populações locais que moram na região [16]. Por meio de estudos fitoquímicos já foram identificados diversos compostos bioativos em plantas utilizadas tradicionalmente pela população amazônica, como as espécies *Myrciaria dubia* e *Peperomia pelúcida*, evidenciando o potencial que esta região possui para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de diversas doenças [17, 18].

O conhecimento sobre os compostos bioativos oriundos de espécies vegetais e suas atividades em relação ao estresse oxidativo é fundamental para que a população insira estes vegetais em seus hábitos alimentares e a indústria desenvolva novos medicamentos com base em produtos naturais. Deste modo, esta revisão visa destacar a ação dos compostos bioativos naturais como agentes promissores na redução do estresse oxidativo e processos inflamatórios.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta pesquisa, a revisão foi composta pelas seguintes etapas: identificação do tema, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e fichamento dos temas selecionados.

Após a identificação do tema, foi realizado o critério de exclusão, o qual se

relacionou ao período de publicação dos trabalhos científicos, sendo anos anteriores a 2000 descartados. Deste modo, foram incluídas na pesquisa apenas publicações científicas, compreendidas no período de 2000 a 2017, que estavam relacionadas com o tema proposto. Para tanto, utilizou-se as bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science-Direct e Springer link, onde a pesquisa foi feita por meio das palavras chaves em português: “Compostos bioativos”, “fitoquímicos”, “atividade antioxidante”, “radicais livres”, “estresse oxidativo” e “inflamação”, e em inglês “Bioactive compounds”, “phytochemicals”, “antioxidant activity”, “free radicals”, “oxidative stress”, “inflammation”.

A pesquisa ocorreu no período de agosto a dezembro de 2017. Neste período, foram analisados 150 trabalhos referentes ao tema, sendo selecionados 101 para compor a revisão. Após a identificação do material que continha algumas das palavras chaves acima relacionadas, foi realizada uma leitura exploratória destes e feito o fichamento do conteúdo.

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

Os radicais livres são espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN), produzidos naturalmente no organismo, sendo importantes para a manutenção da homeostase [19].

No entanto, possuem um número ímpar de elétrons, o que os torna altamente reativos e instáveis. Consequentemente podem reagir rapidamente com outras substâncias para obter estabilidade. Enquanto isso, a molécula atacada pode se tornar um radical livre ao perder o elétron e iniciar uma reação em cadeia causando danos à célula viva [20].

Os métodos de geração de radicais livres acontecem, comumente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma e esses procedimentos podem ser favorecidos por íons como ferro e cobre. A mitocôndria é fonte provedora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons, durante a geração de energia com o uso da glicose e do oxigênio. Outra essencial fonte produtora de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana que tem a incumbência de transferir elétrons através das membranas celulares [21]. Além disso, durante o seu processo catalítico normal, as enzimas encontradas nos peroxissomas podem produzir peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), superóxido ( $O_2 \cdot -$ ) ou óxido nítrico ( $NO \cdot$ ), que pode reagir prontamente para formar radicais livres, tais como peroxinitrito ( $ONOO-$ ), radical hidroxilo ( $OH$ ) e peróxidos de alquilo ( $ROOH$ ) [22]. Os autores revisados demonstram que existem diversas fontes exógenas de produção de ERO e ERN, dentre este, destacam-se o tabagismo, consumo de

álcool, exposição a radiações e metais pesados [23-26].

Pesquisas demonstram que a exposição contínua ao etanol desde a adolescência até a fase adulta é capaz de fornecer danos neurocomportamentais e neurodegenerativos ao córtex cerebral, devido produção de radicais livres durante a metabolização do álcool, que leva ao estresse oxidativo, sendo indicado pelo aumento dos níveis de peroxidação de nitrito e lipídios e maior presença de óxido nítrico sintase, além da diminuição da superóxido dismutase [27-29].

O efeito dos cigarros, tanto naturais quanto eletrônicos, no organismo, aponta para respostas oxidativas e inflamatórias que alteram a regulação redox, causando danos a células e tecidos pulmonares, podendo levar a apoptose de fibroblastos pulmonares [30, 31]. Em relação aos metais pesados, estudos indicam que a exposição a baixas doses de partículas carregadas causa um estresse oxidativo persistente e comprometimento cognitivo em tempos prolongados [32]. Além disso, alguns metais pesados encontrados em frutos do mar, frutas e legumes, dependendo da sua concentração, podem se tornar tóxicos, pois potencializam processos de inflamação crônica que consequentemente induzem o estresse oxidativo [33].

Durante o estresse oxidativo, entre os principais alvos dos radicais livres estão o DNA, as proteínas e os lipídios [34]. Quando

estes atacam o DNA, suas bases podem ser danificadas, ou terem a ordem alterada, dando origem a mutações e podendo estimular a oncogênese. Ao atacar uma enzima, esta pode perder ou modificar suas atividades. Já a oxidação de lipídios pode interferir tanto no transporte ativo e passivo como ocasionar a ruptura das membranas, ocasionando morte celular [35, 36].

Atualmente, o impacto do estresse oxidativo e seus fatores associados tornaram-se uma importante questão da saúde humana. Em decorrência desses fatores ocorrem inúmeras doenças de cunho multifuncional, principalmente diversos tipos de câncer, doenças cardiovasculares e casos inflamatórios [37-39].

Para auxiliar na manutenção do equilíbrio e evitar o estresse oxidativo, além das defesas produzidas pelo próprio organismo, existe uma grande variedade de moléculas naturais com propriedades antioxidantes que constituem um sistema exógeno de defesa. Essas moléculas são definidas como compostos bioativos e são metabolizadas pelas plantas como mecanismo de defesa contra a radiação ultravioleta ou a agressões de insetos ou patógenos [11]. No organismo, essas moléculas, podem ter sua ação em diferentes alvos fisiológicos e com distintos mecanismos de ação. A atividade antioxidante, por exemplo, é devido a capacidade de óxido redução dessas moléculas, o que ocasiona uma estabilização

dos radicais livres. Além disso, elas podem competir por sítios ativos e receptores em diversas estruturas celulares, ou atuar na modulação da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas na defesa contra processos oxidativos e degenerativos de estruturas celulares [40].

Os compostos bioativos podem ser nutrientes, os quais são essenciais para as funções do organismo e não nutrientes, que não são essenciais às funções do organismo, mas melhoram a saúde tendo um papel ativo e/ou protetor [41]. Os fitoquímicos assumem o papel de não nutrientes ativos [42]. Quando entram na célula, eliminam de modo direto os radicais livres, levando à geração de “sinais de estresse químicos ou eletrofílicos”, que regulam inúmeras vias de sinalização celular [43].

Entre os fitoquímicos mais importantes estão os terpenóides, os compostos nitrogenados (alcalóides, aminoácidos, peptídeos, amins, entre outros), carotenóides, tocoferóis, ácido ascórbico e os compostos fenólicos [44, 45,13].

As classes dos compostos fenólicos apresentam uma grande diversidade e podem interagir com ERO / ERN e terminar a reação em cadeia antes da viabilidade celular ser seriamente afetada [19]. Entre as bioatividades notáveis dos compostos fenólicos, as atividades antioxidantes têm sido amplamente estudadas. O potencial antioxidante de Guayusa (*Ilex guayusa* L.) foi

relacionado a presença de compostos fenólicos, particularmente isômeros de ácido mono- e dicaffeoylquinico [46]. A atividade antioxidante de compostos fenólicos está relacionada principalmente às suas propriedades de óxido-redução, as quais podem desempenhar um importante papel na absorção e neutralização de radicais livres, quelando o oxigênio ou decompondo peróxidos [47].

Além dos compostos fenólicos, no café, a atividade antioxidante presente, foi relacionada também a presença de compostos nitrogenados, podendo citar por exemplo, a cafeína [48]. Em um estudo recente, cujo objetivo era investigar os efeitos modificadores da cafeína na lesão hepática induzida pela administração de tioacetamida (TAA) em ratos machos, no grupo de co-tratamento os animais receberam uma dose de TAA de 200 mg / kg b.w e 37,5 mg / kg de cafeína. Após oito semanas de tratamento, foi observado que o TAA induziu toxicidade hepática, e aumentou consideravelmente os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) no soro. O co-tratamento com cafeína e TAA restaurou a estrutura e função normal do fígado. Deste modo, a cafeína forneceu um efeito anti-fibrogênico, anti-inflamatório e antioxidante que foi associado à recuperação de alterações hepáticas histológicas e funcionais da hepatotoxicidade induzida por TAA [49].

De acordo com os autores revisados as vitaminas também estão relacionadas à diminuição do estresse oxidativo. O potencial antioxidante do suco de camu-camu foi atribuído a presença de grande quantidade de vitamina C (ácido ascórbico) no fruto amazônico [17]. Esta vitamina é um importante antioxidante devido à sua capacidade de neutralizar os radicais livres. Além disso, estudos em cultura de células demonstram que a vitamina C pode alterar a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória [50]. Supõe-se que a ela atue indiretamente na expressão gênica, alterando a expressão de genes responsivos a espécies oxidantes ou, diretamente, modulando a ligação de alguns fatores de transcrição ao núcleo [51].

A vitamina E, por sua vez, pode ser encontrada de diferentes formas, cuja mais ativa é o  $\alpha$ -tocoferol, por suas características químicas o  $\alpha$ -tocoferol é considerado um potente antioxidante ligado a membranas, tendo como maior função prevenir a peroxidação lipídica [52]. A atividade antioxidante dos tocoferóis é principalmente devida à capacidade de doar seus hidrogênios fenólicos aos radicais livres lipídicos interrompendo a propagação em cadeia [53]. É importante notar que, ao proteger os lipídeos da oxidação, a vitamina E se converte em um radical tocoferil, precisando ser regenerada para recuperar seu potencial antioxidante. Do sistema de regeneração da

vitamina E, participa o ácido ascórbico, uma vez que a vitamina C é depletada, outros compostos antioxidantes, como o ácido úrico e proteínas contendo tiol, podem reduzir o radical  $\alpha$ -tocoferila [54, 55]. A alta capacidade antioxidante observada em extratos de semente de *Caryocar villosum*, deve-se a substâncias, como carotenóides e  $\alpha$ -tocoferol [56].

A compreensão de como antioxidantes atuam em vias moleculares em respostas ao estresse oxidativo é de suma importância para o desenvolvimento de novas alternativas de tratamento e/ou prevenção de doenças [57].

Dentre os compostos fenólicos envolvidos na modulação da resposta inflamatória, podem ser encontrados: o resveratrol, a quercetina e as catequinas. A atuação do resveratrol ocorre por meio da supressão da ativação do fator de transcrição Nf- $\kappa$ B, o qual é responsável pela regulação de genes que irão codificar citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, fatores de crescimento, enzima ciclooxigenase-2 (COX2) e enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que estão envolvidos na resposta inflamatória e, deste modo, ligados ao desenvolvimento de diferentes doenças [41, 58, 59].

O NF- $\kappa$ B é um dímero de proteínas que se apresenta inativo no citoplasma das células, quando está ligado ao inibidor I $\kappa$ B. No entanto, algumas citocinas pró-

inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  ou lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), conseguem ativar este fator de transcrição. Estas citocinas ao interagirem com seus respectivos receptores ativam proteínas quinases, como a IKK ou as MAPK, que possuem a capacidade de fosforilar o I $\kappa$ B, liberando o NF- $\kappa$ B para o núcleo, onde este passa a interagir com região a promotora do DNA, e pode estimular a expressão de genes que codificam as proteínas inflamatórias [58].

A enzima COX-2 é expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais [60, 61]. O óxido nítrico, oriundo da atividade de iNOS, exibe propriedades deletérias, participando na fisiopatologia de doenças como, por exemplo, a cistite hemorrágica [62]. As quercetinas reduzem a resposta inflamatória mediante a inibição *in vitro* da expressão gênica destas enzimas e pela diminuição da translocação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B do citoplasma para o núcleo, onde iria ocorrer sua ativação [63]. Também possuem a capacidade de inibir as proteínas ERK e JNK, que são proteínas quinases pertencentes ao grupo MAPK. Essas proteínas fosforilam resíduos de tirosina e treonina para se tornarem ativas e, participam na regulação de processos celulares como crescimento, proliferação e diferenciação celular. São divididas em três subfamílias: quinases reguladas por sinal extracelular (ERK); quinases c-Jun N-terminal (JNK) e as

quinases p38 [64]. Sua ativação é ocasionada por citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , que ao interagirem com seus receptores, dá início as fosforilações. Deste modo, as formas fosforiladas de ERK, JNK e p38 ativam fatores de transcrição, como o NF $\kappa$ B, que irão dar origem a genes que codificam citocinas inflamatórias [65].

Estudos demonstram que compostos bioativos presentes em alimentos são capazes de modular a via Nrf2/ Keap1 e, desta forma, atuar indiretamente no estresse oxidativo e na expressão do fator de transcrição NF $\kappa$ B, atuante na resposta inflamatória [66, 67]. O Keap1 regula a atividade do Nrf2 [68]. A ligação de Keap1 a Nrf2 reprime a transcrição de genes mediada por Nrf2 sob condições homeostáticas. Após exposição ao estresse oxidativo, o Nrf2 escapa da repressão feita por Keap1 e consegue translocar para o núcleo e ativar a expressão de seus genes alvo, desde modo ocorre a indução da produção de antioxidantes [69]. A ativação da sinalização Nrf2 pode ser feita por produtos químicos específicos, sendo assim o consumo de alimentos que possuem a capacidade de modular esta via pode ser considerada como uma forma eficiente de prevenção de estresses oxidativos. Entre os produtos químicos, presentes em alimentos vegetais, que possuem esta função, estão os compostos fenólicos, como por exemplo, o resveratrol presente nas uvas, e o curcumin presente do açafrão [70, 71].

Diversos estudos têm comprovado o potencial farmacológico de terpenos [72, 73]. Em uma pesquisa realizada avaliando a composição do óleo essencial da espécie *Piper divaricatum*, da Amazônia brasileira, identificaram que este é rico em mono e sesquiterpenos [74-76]. Os monoterpenos são um grupo de terpenos, com grande importância farmacológica. A literatura destaca o potencial anti-inflamatório desses compostos graças a sua capacidade de inibir a formação de mediadores inflamatórios [73]. Exemplo disto é o monoterpeno citronelol, a atividade anti-inflamatória foi avaliada a partir da indução da inflamação por carragenina, onde o mesmo foi capaz de reduzir o número de leucócitos totais, além de diminuir o nível dos marcadores TNF- $\alpha$  e óxido nítrico [77].

Nos últimos anos, muitos esforços foram para identificar novas metas promissoras para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais (IBDs). As IBDs são caracterizadas por liberação de citocinas pró-inflamatórias e a formação de espécies reativas de oxigênio [78]. Neste contexto, o uso de terapia à base de plantas ou compostos ativos de plantas constitui uma abordagem atraente para o tratamento [79]. O  $\beta$ -cariofileno (BCP) é um sesquiterpeno encontrado em muitas espécies de planta [80, 81, 82, 83] e exibe anticorpos orais e tópicos de longa duração, propriedades inflamatórias em diferentes modelos inflamatórios [84, 85].

Uma pesquisa recente atribuiu a atividade antiinflamatória do BCP em colite induzida, a uma redução na ativação de ERK1 / 2, JNK, NFκB, IKKα / β entre outros, que podem ser estimulados por exemplo, pelo LPS. Além disso, os autores relatam que o efeito benéfico do BCP depende da ativação dos receptores CB2 e PPARγ [86, 87]. O CB2 é expressado principalmente em células imunes e sua ativação limita a inflamação intestinal [88] e reduz a liberação do mediador pró-inflamatório [89]. Vários estudos apoiam a noção de que os endocanabinoides, como o CB2, exercem suas propriedades anti-inflamatórias, pelo menos em parte, pela ativação da via receptor-gama ativada por proliferador de peroxissoma (PPARγ) [90, 91]. O PPARγ é um membro da superfamília dos receptores nucleares e tem atividade antiinflamatória importante [92, 93] porque inibe a ativação de genes pró-inflamatórios [94, 95].

Pesquisas indicam que ambos os agonistas CB2 e PPARγ reduzem a atividade MPO, a qual representa um índice de acumulação de neutrófilos [96, 97], e aumentam o perfil de citocinas TH2, que são citocinas que podem minimizar as lesões causadas pela inflamação [98, 99].

Sendo assim, os compostos bioativos possuem diversos mecanismos de ação, podendo atuar também como agentes de estresse de baixa dose ou pró-oxidantes,

fazendo com que as células consigam resistir às condições mais rígidas de estresse. Por meio de doses baixas, as vias de sinalização são ativadas, o que resulta na elevação da expressão de genes que codificam proteínas visando à proteção celular [100]. Deste modo, um fitoquímico é capaz de modular reações que irão afetar diferentes processos inflamatórios e, conseqüentemente, o desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis [101].

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos artigos estudados pode-se afirmar que o processo inflamatório, que desencadeia diversas doenças no organismo, é decorrente do estresse oxidativo que, por sua vez, se deve a grande produção de radicais livres no organismo. Alguns compostos bioativos encontrados em alimentos e plantas possuem potencial antioxidante e conseguem neutralizar a ação dos radicais livres, contribuindo assim para um equilíbrio do organismo, impedindo a oxidação e inativação de macromoléculas e evitando patologias.

Deste modo, é de suma importância o conhecimento sobre as propriedades antioxidantes de produtos naturais, não só para o desenvolvimento de fármacos, mas também buscando sua inclusão no cotidiano dos indivíduos por meio da dieta.

## 5. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo CNPq e ULBRA (Universidade Luterana do Brasil).

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] ALMASSY J. A. A. et al. **Folhas de chá: plantas medicinais na terapêutica humana**. Viçosa: UFV, p. 233, 2005
- [2] KONAN, N.A. et al. Acute, subacute toxicity and genotoxic effect of a hydroethanolic extract of the cashew (*Anacardium occidentale* L.). **J Ethnopharmacol**, v.110 (1), p. 30-8, 2007.
- [3] PATEL, M.; BESSONG, P.; LIU, H. Traditional medicines, HIV, and related infections: workshop 2C. **Adv Dent Res**, v.23, p. 159-64, 2011.
- [4] CLARDY, J.; WALSH, C. Lessons from natural molecules. **Nature**, v.432, p.829-837, 2004.
- [5] KOEHN, Frank E.; CARTER, Guy T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 4 (3), p. 206, 2005.
- [6] GULLO, V. P. et al. Drug Discovery from natural products. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 33, p.523-531, 2006.
- [7] COSTA, L. S. da et al. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and chemical composition of extracts from the leaves and stem of *Chresta sphaerocephala*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25 (4), p. 369-374, 2015.
- [8] MA, Q. et al. Flavonoids from *Capsella bursa-pastoris* and their hepatoprotective activities in vitro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26 (6), p. 710-713, 2016.
- [9] JAYATHILAKE, C.; RIZLIYA, V.; LIYANAGE, R. Antioxidant and free radical scavenging capacity of extensively used medicinal plants in Sri Lanka. **Procedia Food Science**, v. 6, p. 123-126, 2016.
- [10] CARVALHO P.G.B et al. Hortaliças como alimentos funcionais. **Horticultura Brasileira**, v. 24, p. 397-404, 2006.
- [11] MANACH, C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79 (5), p. 727-747, 2004.
- [12] DELBONE, C. A. C.; LANDO, R. L. Importância ecológica e evolutiva dos principais grupos de metabólitos secundários nas espécies vegetais. In: **Congresso de Educação do Norte Pioneiro. 10ª edição. UENP-CCNE-CLA-Campus Jacarezinho**, p. 396-404, 2010.
- [13] PEREIRA, R. J., CARDOSO, M.G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of biotechnology and biodiversity**, v. 3 (4), p. 146-152, 2012.
- [14] YAHIA, E. M.; GUTIÉRREZ-OROZCO, F. ; ARVIZU-DE LEON, C. Phytochemical and antioxidant characterization of mamey (*Pouteria sapota* Jacq. HE Moore & Stearn) fruit. **Food Research International**, v. 44 (7), p. 2175-2181, 2011.
- [15] CASTILHO, A. R; MURATA, R. M.; PARDI, V. Produtos Naturais em Odontologia. **Revista Saúde-UNG**, v. 1 (1), p. 11-19, 2007.
- [16] LISBOA, P.L.B et al. 2002. O estilo amazônico de sobreviver: manejo dos recursos naturais. In: LISBOA, P.L.B et al. **Natureza, homem e manejo de recursos naturais na região de Caxiuanã, Melgaço, Pará**. Ed.: Museu Paraense Emilio Goeldi.
- [17] SILVA, F. C. et al. Antigenotoxic effect of acute, subacute and chronic treatments with

Amazonian camu-camu (*Myrciaria dubia*) juice on mice blood cells. **Food and chemical toxicology**, v. 50 (7), p. 2275-2281, 2012.

[18] WATY, D. R.; SAPUTRI, F. C.; MUN'IM, A. Secondary Metabolites Screening and Acute Toxicity Test of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth Methanolic Extracts. **International Journal of PharmTech Research**, v. 10 (1), p. 31-38, 2017.

[19] KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Free Radicals: Health Implications and their Mitigation by Herbals. **British Journal of Medicine and Medical Research**, v. 7 (6), p. 438-457, 2015.

[20] REUTER, S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49 (11), p. 1603-1616, 2010.

[21] BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.

[22] FRANSEN, M. et al. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822 (9), p. 1363-1373, 2012.

[23] TURCATEL, E.; FUNCHAL, C. S.; GOMEZ, R. Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco. **Rev Neurocienc**, v. 20 (3), p.444-454, 2017.

[24] DE SOUZA, Eliziete Pereira; DA SILVA, Ivandro de França; FERREIRA, Leonardo Elias. Mecanismos de tolerância a estresses por metais pesados em plantas. **Current Agricultural Science and Technology**, v. 17 (2), 2011.

[25] RAHAL, A. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay.

**BioMed Research International**, p. 1-19, 2014.

[26] ANGELIS, N. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Thoracic Disease**. v.6 (1), p.167-172, 2014.

[27] PASCUAL, M. et al. Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking. **Alcohol and Alcoholism**, v. 49 (2), p. 187-192, 2013.

[28] OLIVEIRA, G. B. et al. Minocycline mitigates motor impairments and cortical neuronal loss induced by focal ischemia in rats chronically exposed to ethanol during adolescence. **brain research**, v. 1561, p. 23-34, 2014.

[29] TEIXEIRA, F. B. et al. Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress. **PLoS one**, v. 9 (6), p. e101074, 2014.

[30] LEE, H. et al. Cigarette smoke-mediated oxidative stress induces apoptosis via the MAPKs/STAT1 pathway in mouse lung fibroblasts. **Toxicology letters**, v. 240 (1), p. 140-148, 2016.

[31] LERNER, C. A. et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. **PLoS one**, v. 10 (2), p. e0116732, 2015.

[32] TSENG, B. P. et al. Functional consequences of radiation-induced oxidative stress in cultured neural stem cells and the brain exposed to charged particle irradiation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 20 (9), p. 1410-1422, 2014.

[33] LEITE, A.; SILVA, R.; CUNHA, E. Aplicação de um caso prático de doenças profissionais: relevância médico-legal metais pesados e carcinogênese. **Arquivos de Medicina**, v. 29 (4), p. 93-97, 2015.

[34] LAGUERRE, M.; LECOMTE, J.; VILLENEUVE, P. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. **Progress in lipid research**, v. 46 (5), p. 244-282, 2007.

[35] BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. L. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova**, Vol. 29 (1), 113-123, 2006.

[36] UDENSI, U. K.; TCHOUNWOU, P. B. Dual effect of oxidative stress on leukemia cancer induction and treatment. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 33 (1), p. 106, 2014.

[37] MOLLER, P. et al. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 762, p. 133-166, 2014.

[38] WOHLGEMUTH, S. E.; CALVANI, R.; MARZETTI, E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 71, p. 62-70, 2014.

[39] STORZ, P. Oxidative stress in cancer. In: **Oxidative Stress and Redox Regulation**. Springer Netherlands, p. 427-447, 2013.

[40] FERREIRA, I. et al. Antioxidants in wild mushrooms. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16 (12), p. 1543-1560, 2009.

[41] BASTOS, D. H. M et al. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos**

**Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53 (5), p. 646-656, 2009.

[42] WU, X.; ZHOU, Q.; XU, K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs?. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30 (5), p. 501, 2009.

[43] FINLEY, J. W. et al. Antioxidants in foods: state of the science important to the food industry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59 (13), p. 6837-6846, 2011.

[44] AMAROWICZ, R. et al. Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. **Food chemistry**, v. 84 (4) p. 551-562, 2004.

[45] ANJO, D. L. C. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 3 (2), p. 145 - 154, 2004.

[46] GARCÍA R. A. et al. Guayusa (Ilex guayusa L.) new tea: phenolic and carotenoid composition and antioxidant capacity. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, p. 3929–3936, 2017.

[47] DEGASPARI, C.H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades Antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5 (1), p.33-40, 2004.

[48] VIGNOLI, J. A.; BASSOLI, D. G.; BENASSI, M. T. Antioxidant activity, polyphenols, caffeine and melanoidins in soluble coffee: the influence of processing conditions and raw material. **Food Chemistry**, Oxford, v. 124 (3), p. 863-868, 2011.

[49] AMER, M. G.; MAZEN, N. F.; MOHAMED, A. M. Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liver diseases induced by thioacetamide: Biochemical and histological study. **International Journal of**

**Immunopathology and Pharmacology**, v. 30 (1), p. 13-24, 2017.

[50] BERNOTTI, Sandra et al. Inflammatory reaction without endogenous antioxidant response in Caco-2 cells exposed to iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 285 (5), p. G898-G906, 2003.

[51] Lee, K. W. et al. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, p. 1074-1078. 2003

[52] RIZVI, S. et al. The role of vitamin E in human health and some diseases. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 14 (2), p. e157, 2014.

[53] WARNER, K.; NEFF, W. E.; ELLER, F. J. Enhancing quality and oxidative stability of aged fried food with  $\gamma$ -tocopherol. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 51 (3), p. 623-627, 2003.

[54] AMES, B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 475 (1), p. 7-20, 2001.

[55] NWOSE, E.U. et al. The vitamin E regeneration system (VERS) and an algorithm to justify antioxidant supplementation in diabetes – A hypothesis. **Medical Hypotheses**, v. 70, p. 1002-1008, 2008.

[56] YAMAGUCHI, K. K. L. et al. HPLC-DAD profile of phenolic compounds, cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of the amazon fruit *Caryocar villosum*. **Química Nova**, v. 40 (5), p. 483-490, 2017.

[57] SOARES, E. R. et al. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição.

**Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14 (3), 2015.

[58] ROBBESYN, F.; SALVAYRE, R.; NEGRE-SALVAYRE, A. Dual role of oxidized LDL on the NF-kappaB signaling pathway. **Free radical research**, v. 38 (6), p. 541-551, 2004.

[59] AGGARWAL, B. et al. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. **Biochemical pharmacology**, v. 71(10), p. 1397-1421, 2006.

[60] FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **New England Journal of Medicine**, v. 345 (6), p. 433-442, 2001.

[61] HARRIS, R. C.; BREYER, M. D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 281 (1), p. F1-F11, 2001.

[62] RIBEIRO, R. A. et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. **The Journal of Urology**, v. 167 (5), p. 2229-34, 2002.

[63] BAUD, V.; KARIN, M. Is NF- $\kappa$ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. **Nature reviews Drug discovery**, v. 8 (1), p. 33-40, 2009.

[64] MARTINDALE, J. L.; HOLBROOK, N. J. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. **Journal of Cellular Physiology**, v.192, p.1-15, 2002.

[65] WARBOYS, C. M. et al. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques. **F1000 medicine reports**, v. 3, 2011.

[66] GOPALAKRISHNAN, A.; KONG, A. N. T. Anticarcinogenesis by dietary

phytochemicals: cytoprotection by Nrf2 in normal cells and cytotoxicity by modulation of transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1 in abnormal cancer cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46 (4), p. 1257-1270, 2008.

[67] SCAPAGNINI, G. et al. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. **Molecular neurobiology**, v. 44 (2), p. 192-201, 2011.

[68] ZHANG, D. D.; HANNINK, M. Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. **Molecular and cellular biology**, v. 23 (22), p. 8137-8151, 2003.

[69] KENSLER, T. W.; WAKABAYASHI, N.; BISWAL, S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 47, p. 89-116, 2007.

[70] KUMAR, A. et al. Resveratrol restores Nrf2 level and prevents ethanol-induced toxic effects in the cerebellum of a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. **Molecular pharmacology**, v. 80 (3), p. 446-457, 2011.

[71] SOETIKNO, V. et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. **Molecular nutrition & food research**, v. 57 (9), p. 1649-1659, 2013.

[72] VERAS, H. N. H et al. Topical antiinflammatory activity of essential oil of *Lippia sidoides* Cham: possible mechanism of action. **Phytotherapy research**, v. 27 (2), p. 179-185, 2013.

[73] GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, J. S. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Monoterpenes with Analgesic Activity-A Systematic Review. **Phytotherapy Research**, v. 27, p. 1-15, 2013.

[74] ALMEIDA, J. G. L de. et al. Essential Oil Composition From Leaves and Fruits of *Piper divaricatum* G. Mey. **Journal of Essential Oil Research**, v. 21 (3), p. 228-230, 2009.

[75] SILVA, J. A. et al. Antioxidant activity of *Piper arboreum*, *Piper dilatatum*, and *Piper divaricatum*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16 (3), p. 700-706, 2014.

[76] SILVA, J. K. et al. Essential oil composition, antioxidant capacity and antifungal activity of *Piper divaricatum*. **Natural product communications**, v. 5 (3), p. 477-480, 2010.

[77] BRITO, G.R. **Atividade antinociceptiva e antiinflamatória do citrônol em roedores**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013.

[78] MCGUCKIN, M. A. et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. **Inflammatory bowel diseases**, v. 15 (1), p. 100-113, 2009.

[79] FERNANDES, E. S. et al. Mechanisms underlying the modulatory action of platelet activating factor (PAF) on the upregulation of kinin B1 receptors in the rat paw. **British journal of pharmacology**, v. 139 (5), p. 973-981, 2003.

[80] TEIXEIRA, F. B. et al. Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata* Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17 (1), p. 313, 2017.

[81] GERTSCH, J. et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105 (26) p. 9099-9104, 2008.

[82] SAIN, S. et al. Beta caryophyllene and caryophyllene oxide, isolated from *Aegle*

marmelos, as the potent anti-inflammatory agents against lymphoma and neuroblastoma cells. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 13 (1), p. 45-55, 2014.

[83] LUCCA, L. G. et al. Anti-inflammatory Effect from a Hydrogel Containing Nanoemulsified Copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne). **AAPS PharmSciTech**, p. 1-9, 2017.

[84] PASSOS, G. F. et al. Kinin B1 receptor up-regulation after lipopolysaccharide administration: role of proinflammatory cytokines and neutrophil influx. **The Journal of Immunology**, v. 172 (3), p. 1839-1847, 2004.

[85] MEDEIROS, R. et al. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. **British journal of pharmacology**, v. 151 (5), p. 618-627, 2007.

[86] BENTO, A. F. et al.  $\beta$ -Caryophyllene inhibits dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through CB2 receptor activation and PPAR $\gamma$  pathway. **The American journal of pathology**, v. 178 (3), p. 1153-1166, 2011.

[87] VARGA, Z. V. et al.  $\beta$ -Caryophyllene protects against alcoholic steatohepatitis by attenuating inflammation and metabolic dysregulation in mice. **British journal of pharmacology**, 2017.

[88] STORR, M. A. et al. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. **Inflammatory bowel diseases**, v. 15 (11), p. 1678-1685, 2009.

[89] CORREA, F. et al. Activation of cannabinoid CB2 receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling. **British journal of pharmacology**, v. 145 (4), p. 441-448, 2005.

[90] LIU, J. et al. Activation and binding of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  by synthetic cannabinoid ajulemic acid. **Molecular Pharmacology**, v. 63 (5), p. 983-992, 2003.

[91] O'SULLIVAN, S. E. et al. Novel time-dependent vascular actions of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 337 (3), p. 824-831, 2005.

[92] ROUSSEAU, C. et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . **Journal of Experimental Medicine**, v. 201 (8), p. 1205-1215, 2005.

[93] SCHAEFER, K. L. et al. Intestinal antiinflammatory effects of thiazolidenedione peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands on t helper type 1 chemokine regulation include nontranscriptional control mechanisms. **Inflammatory bowel diseases**, v. 11, n. 3, p. 244-252, 2005.

[94] RIZZO, G.; FIORUCCI, S. PPARs and other nuclear receptors in inflammation. **Current opinion in pharmacology**, v. 6 (4), p. 421-427, 2006.

[95] WAHLI, W. A gut feeling of the PXR, PPAR and NF- $\kappa$ B connection. **Journal of internal medicine**, v. 263 (6), p. 613-619, 2008.

[96] KIMBALL, E. S. et al. Vanilloid receptor 1 antagonists attenuate disease severity in dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 16 (6), p. 811-818, 2004.

[97] RAMAKERS, J. D. et al. The PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone impairs colonic inflammation in mice with experimental colitis. **Journal of clinical immunology**, v. 27 (3), p. 275-283, 2007.

[98] SAUBERMANN, L. J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist ligands stimulate a Th2 cytokine response and prevent acute colitis. **Inflammatory bowel diseases**, v. 8 (5), p. 330-339, 2002.

[99] LU, T. et al. Cannabinoid treatment suppresses the T-helper cell-polarizing function of mouse dendritic cells stimulated with *Legionella pneumophila* infection. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319 (1), p. 269-276, 2006.

[100] BASTOS, D. H. M et al. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53 (5), p. 646-656, 2009.

[101] EVANS, D. A.; HIRSCH, J. B.; DUSHENKOV, S. Phenolics, inflammation and nutrigenomics. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 86 (15), p. 2503-2509, 2006.