

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BERTYSSON RICKSON ANGELO OLIVEIRA

EXPOSIÇÃO HUMANA AOS TOXICANTES, ESTRESSE OXIDATIVO E AS
POSSIBILIDADES DE DESTOXIFICAÇÃO ENDÓGENAS E EXÓGENAS: UMA
REVISÃO NARRATIVA.

Maceió

2021

BERTYSSON RICKSON ANGELO OLIVEIRA

EXPOSIÇÃO HUMANA AOS TOXICANTES, ESTRESSE OXIDATIVO E AS
POSSIBILIDADES DE DESTOXIFICAÇÃO ENDÓGENAS E EXÓGENAS: UMA
REVISÃO NARRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas, como
requerimento parcial para a obtenção do
título de farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Aline
Fidelis de Moura Barros

Maceió

2021

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

O48e Oliveira, Bertysson Rickson Angelo.
Exposição humana aos toxicantes, estresse oxidativo e as possibilidades de
destoxificação endógenas e exógenas : uma revisão narrativa / Bertysson Rickson
Angelo Oliveira. – 2021.
34 f. : il.

Orientadora: Maria Aline Fidelis de Moura Barros.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 29-34.

1. Toxicidade. 2. Estresse oxidativo. 3. Biotransformação. 4. Desintoxicação
(Saúde). I. Título.

CDU: 615.279

RESUMO

Introdução: Devido aos mais diversos avanços na tecnologia e modernidade, a exposição humana aos toxicantes vem sendo cada vez mais expressiva, implicando em diversas doenças, comorbidades e toxicidade associadas. A depender da substância potencialmente danosa, os sintomas relacionados à intoxicação podem variar, porém a grande maioria desses agentes tóxicos tem uma coisa em comum, que é a geração de radicais livres ou espécies reativas. Quando falamos da metabolização realizada para fazer a eliminação desses agentes, estamos nos referindo à detoxificação. **Metodologia:** O presente trabalho de conclusão de curso trata-se de uma revisão narrativa, tendo como objetivo abordar os principais tóxicos que a humanidade está exposta, assim como, demonstrar e desmistificar o sistema de detoxificação, desde os fatores intrínsecos até a utilização de agentes exógenos. **Resultados e Discussão:** Devido ao grande potencial reativo dos radicais livres e das EROs formadas, estes podem gerar danos oxidativos, por meio de reações redox. Essas moléculas altamente reativas podem interagir com proteínas, lipídeos, DNA e membrana plasmática das células; ocasionando, assim, em perda da estrutura celular ou da sua função biológica. O sistema de detoxificação humano é algo complexo, que engloba várias enzimas, estas estão envolvidas nas reações de fase 1 e 2, essenciais para a eliminação de xenobióticos. Uma alimentação saudável desempenha grande auxílio no processo da eliminação de xenobióticos possivelmente danosos à saúde. **Considerações finais:** A contaminação do meio ambiente, infelizmente ainda é um grande empecilho na encruzilhada do caminho, pois sempre foi e continua sendo a maior fonte de exposição aos principais agentes tóxicos conhecidos. Contudo, a ingestão de alimentos coloridos, em especial ricos em polifenóis, são de grande valia no auxílio à eliminação dos xenobióticos, pois devido à alta capacidade antioxidante destes, irão ajudar as enzimas detoxificantes nessa neutralização e no combate ao estresse oxidativo.

Palavras-chave: Toxicidade; Estresse Oxidativo; Biotransformação; Desintoxicação.

ABSTRACT

Introduction: Due to the most diverse advances in technology and modernity, human exposure to toxicants has been increasingly expressive, resulting in several diseases, comorbidities and toxicity associated. Depending on the potentially harmful substance, the symptoms related to intoxication can vary, but the vast majority of these toxic agents have one thing in common, which is the generation of free radicals or reactive species. When we talk about the metabolization performed to eliminate these agents, we are referring to detoxification.

Methods: The present work of conclusion of course is a narrative review, aiming to address the main toxins that humanity is exposed to, as well as to demonstrate and demystify the detoxification system, from the internal process and even the use of exogenous agents.

Results and Discussion: Due to the great reactive potential of free radicals and formed ROS, they can generate oxidative damage, through redox reactions. These highly reactive molecules can interact with proteins, lipids, DNA and the plasma membrane of cells; thus, causing loss of cell structure or biological function. The human detoxification system is somewhat complex, which includes several enzymes, these are involved in phase 1 and 2 reactions, essential for the elimination of xenobiotics. Healthy eating plays a major role in the process of eliminating xenobiotics that are potentially harmful to health.

Conclusion: The contamination of the environment, unfortunately, is still a major obstacle at the crossroads of the path, as it has always been and continues to be the greatest source of exposure to the main toxic agents known. However, the ingestion of colored foods, rich in polyphenols especially, are of great value in helping to eliminate xenobiotics, because due to their high antioxidant capacity, they will help detoxifying enzymes in this neutralization and in combating oxidative stress.

Keywords: Toxicity; Oxidative stress; Biotransformation; Detoxification.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Xenobióticos/toxicantes capazes de causar desbalanceamento na balança oxidantes/antioxidantes, culminando em aumento no estresse oxidativa.....	14
Figura 2 - Estresse oxidativo e suas complicações.....	17
Figura 3 - Esquema mostrando como as principais enzimas do sistema antioxidante agem na defesa do organismo contra as espécies EROs e radicais livres.....	22
Figura 4 - Principais compostos bioativos que diminuem a produção de espécies EROs	26

LISTA DE TABELAS

Quadro 1 - As reações, enzimas, localização e grupos químicos que ocorrem na fase II da destoxificação decorrente no fígado.	19
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT- Catalase

GPX – Glutathione Peroxidase

SOD – Superóxido Dismutase

GSH - Glutathione

GSSG – Glutathione disulfeto

EROs – Espécies reativas de oxigênio

GST - Glutathione S-transferase

UGT – UDP - glucuronil transferase

NAC – N-acetilcisteína

CYP450 – Citocromo P450

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA.....	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 XENOBIÓTICOS X ESTRESSE OXIDATIVO	14
3.2 SISTEMA DE DESTOXIFICAÇÃO	18
3.3 MODULAÇÃO DO SISTEMA DESTOXIFICANTE E ANTIOXIDANTE	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
5. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

Devido aos mais diversos avanços na tecnologia e modernidade, a exposição humana aos toxicantes vem sendo cada vez mais expressiva, implicando em diversas doenças, condições e toxicidade associadas. Sumariamente, a exposição crônica é um grande problema na humanidade, pois essa é uma forma de intoxicação muito comum, sendo muitas vezes subclínicas. (GENIUS, S. J.; KYRILLOS, E., 2017).

Quanto a exposição, as pessoas estão sujeitas no dia-a-dia a substâncias potencialmente danosas, são elas: metais pesados, agrotóxicos, poluentes orgânicos, drogas de potencial abuso, entre outros. Assim, a maior parte dos toxicantes são muito difíceis de evitar, principalmente por estarmos em contato frequentemente com as fontes de despejo e, estas são enormes, como é o caso dos próprios alimentos contaminados, assim como também, os efluentes industriais e a poluição do ar. (MACHADO, S. C.; MARTINS, I., 2018; TCHOUNWOU, P. B. et al, 2012; GENIUS, S. J.; KYRILLOS, E., 2017).

Assim sendo, muitos dos agentes tóxicos são ímprobos de serem distanciados, porque em diversas ocasiões são resultados de exposições ocupacionais, isto é, no ambiente de trabalho. Outra forma bastante comum de exposição é em grandes centros urbanos, especialmente devido à poluição do ar, muitas vezes ocasionada pela emissão de gases poluentes liberados de veículos. (DENG, P. et al., 2019).

As indústrias são consideradas grandes emissoras de poluentes, contaminando tanto o solo, como a água e o ar. A industrialização trouxe consigo muitos benefícios para o homem, porém como resultado as consequências são inquestionáveis, não apenas para o ser humano, mas também para todo o ecossistema presente. A mortalidade de algumas espécies marinhas em muitos locais perto às grandes indústrias são a prova de que os toxicantes despejados são de grande preocupação em todo o globo. Dessa forma, há incidentes bastante famosos na história, como é o caso do derramamento de metilmercúrio ocorrido no século XX, na baía da cidade de Minamata, Japão. O caso passou a ser conhecido como o “Desastre de Minamata”, pois mais de 2000 pessoas sofreram com sintomas relacionados à intoxicação por mercúrio mediante a ingestão de frutos do mar contaminados perante anos. (HARADA, M., 1995; LANDRIGAN, P. J.; FULLER, R., 2015)

Os danos potenciais causados dependem especialmente do agente, via de administração e tempo de exposição, podendo esse último culminar por meses ou até mesmo anos. Diversos agrotóxicos, por exemplo, são associados a autismo, doença de Alzheimer, Parkinson e infertilidade. (FILHO, A. A. et al, 2013).

Muitos metais pesados são associados a problemas neurológicos e hematológicos, como é o caso do mercúrio, cádmio e chumbo. Portanto, são de bastante preocupação no cenário atual, pois os frutos do mar contaminados e utensílios metálicos são relevantes formas de exposição humana a esses toxicantes. (JAN, A. T. et al, 2015).

Os poluentes orgânicos emitidos por indústrias, esgotos e dejetos domiciliares são outra forma importante a ser mencionada, pois são fontes de contaminantes bastante relatados na literatura, como é o caso do bisfenol A (BPA) e ftalatos. Sendo esses presentes principalmente em embalagens plásticas. (ZWIERELLO, W. et al., 2020).

Já as drogas de potencial abuso são outros agentes tóxicos que precisam ser citadas, pois atualmente a utilização massiva dessas substâncias chega a ser um problema de escala mundial. As drogas psicoativas causam intoxicações agudas e crônicas, e esses sintomas variam de acordo com a ação da substância em questão, podendo deprimir o sistema nervoso central, estimular ou causar alucinações e delírios. (FILHO, A. A., et al, 2013).

Logo, podemos afirmar que a depender da substância potencialmente danosa, os sintomas relacionados à intoxicação podem variar, porém a grande maioria desses agentes tóxicos tem uma coisa em comum, que é a geração de radicais livres ou espécies reativas. (DEMERDASH, F. M., et al, 2018).

Os radicais livres são definidos quimicamente como moléculas ou substâncias que possuem na sua última camada de valência um ou mais elétrons desemparelhados, consequentemente, possuem átomos que são considerados instáveis e com isso são altamente reativos, pois necessitam de elétrons para se estabilizar. Logo, os radicais livres possuem a capacidade de atuar em reações de oxirredução e, com isso, gerar alterações em células próximas. (KALYANARAMAN, B., 2013).

Muitas vezes o termo radical livre é confundido com espécies reativas, quando na verdade, os radicais livres fazem parte da divisão das espécies reativas; juntamente com os compostos não radicalares. (MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F., 2014).

De acordo com Martelli e Nunes (2014), as espécies reativas são átomos, moléculas, ou íons derivados do oxigênio, que em sua grande maioria possuem alta reatividade e constituem três classes de compostos: espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de enxofre (EREs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Dessas, as EROs são as que estão mais associadas a danos nas células, especialmente devido ao fato de o oxigênio ser um elemento químico encontrado em abundância nos seres aeróbicos.

Embora os radicais livres e as espécies reativas possam ser produzidos devido a fontes externas, como foi citado anteriormente também são formados naturalmente pelo nosso organismo, sendo oriundos do metabolismo dos seres vivos. Atualmente, sabemos que as mitocôndrias são as maiores geradoras de radicais livres no homem. Por outro lado, também são consideradas peças-chave no processo de desintoxicação, pois são capazes de produzir fatores de transcrição, os quais irão induzir à produção de enzimas com potencial destoxicante, além de atuarem na resposta inflamatória, controle glicêmico, citoproteção e metabolismo lipídico. (MEHTA, S. K.; GOWDER, S. J. T, 2015).

Podemos afirmar que a produção de radicais livres pelo nosso organismo é importante, desde que esteja de forma controlável, pois são necessários para a homeostase e o ótimo funcionamento do organismo humano. O grande problema é quando estão em excesso, onde estão associados ao grande aumento do estresse oxidativo, gerando dano a níveis moleculares, celulares e teciduais. (MEHTA, S. K.; GOWDER, S. J. T., 2015).

O estresse oxidativo é uma condição em que há um desequilíbrio entre espécies oxidantes (radicais livres e espécies reativas) e os antioxidantes, no qual os primeiros estão em maior nível, o que conduz a um aumento da oxidação de biomoléculas, levando assim a danos oxidativos em células e tecidos, podendo culminar em perda de suas funções fisiológicas. (BARBOSA, K. B. F. et al., 2010).

O termo destoxicante está ligado intrinsecamente ao fato de o organismo conseguir neutralizar substâncias potencialmente danosas à saúde. O nosso organismo possui uma alta capacidade de eliminar agentes tóxicos através da biotransformação, normalmente realizada no fígado. Quando falamos da metabolização realizada para fazer a eliminação desses agentes, estamos nos referindo à destoxificação. (CROOM, E., 2012).

Assim sendo, a busca por uma vida saudável está sendo cada vez mais visada e, a utilização de alimentos ou medicamentos/suplementos que possam atuar auxiliando na destoxificação corporal está sendo altamente requisitada por pessoas em todo o mundo.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão Narrativa, tendo como objetivo abordar os principais tóxicos que a humanidade está exposta, assim como, demonstrar e desmistificar o sistema de destoxificação, desde os fatores endógenos até a utilização de agentes exógenos. Desta forma, a revisão narrativa, é uma ótima forma para poder discutir e descrever sobre o presente trabalho, assim ao fazer uma análise na literatura de artigos já publicados pode ser gerada uma interpretação e uma pesquisa crítica. (ROTHER, E. T., 2007).

Portanto, para a elaboração desta Revisão narrativa, foi construído um protocolo. A primeira etapa foi a formulação de uma pergunta objetiva que representasse a interposição a ser investigada, enquanto que a segunda etapa foi determinar estratégias de pesquisa estabelecendo as palavras-chave a serem pesquisadas, já o terceiro passo resumiu-se em definir critérios de inclusão e exclusão de artigos científicos. No fim, foi realizada uma análise na literatura científica recolhida.

Todas as etapas supracitadas anteriormente foram seguidas para a elaboração deste trabalho. Logo, a etapa adotada do estudo foi: “O que acontece com o organismo humano quando estamos expostos de forma crônica aos agentes tóxicos e como é realizado o trabalho de eliminação destes para obtermos uma vida mais saudável?”; assim sendo, a necessidade de realização desta revisão é de importância para obtermos outra perspectiva acerca de vida saudável em pleno século XXI. Consequentemente, a busca foi realizada basicamente em livros científicos literários, Pubmed e Scielo; e foram procurados os seguintes termos, na língua inglesa e portuguesa: environmental pollution, detoxification system, hepatoprotectors, xenobiotics, detoxifying enzymes, free radicals and antioxidants, radicais livres, heavy metals and health, glutathione support, antioxidant enzymes, toxic agents and health. Os livros adotados para a pesquisa foram: Rang & Dale Farmacologia e As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês ou português, sem data específica de publicação. Os artigos foram selecionados desde que oferecessem informações procuradas, além de relatar os aspectos relacionados à saúde humana. Ademais, foram analisados os resumos dos artigos, com a finalidade de avaliar criteriosamente se os mesmos apresentavam conteúdo necessário para a criação da revisão.

De acordo com os critérios de exclusão, todos os artigos publicados em outras línguas, a não ser a inglesa e a portuguesa foram excluídos. Em seguida, foram selecionados apenas os

artigos que tinham como título o contexto buscado, caso não, eram excluídos. Por fim, os artigos que não possuísem bons tópicos abordados eram rejeitados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

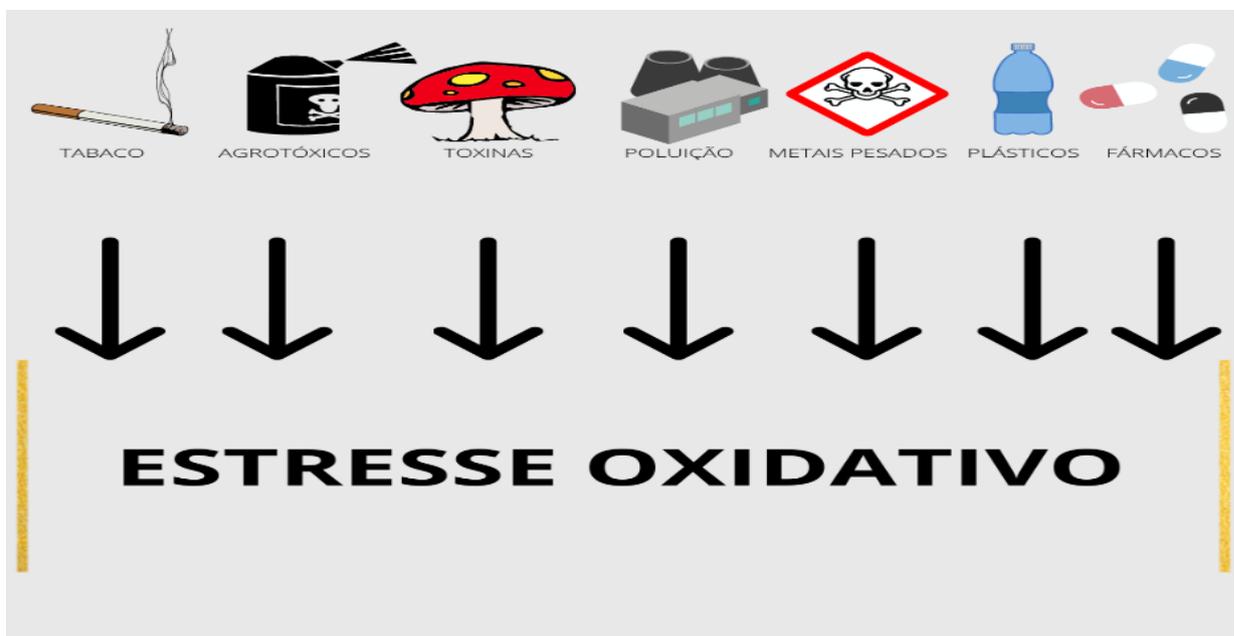
3.1 Xenobióticos X Estresse Oxidativo

Os xenobióticos são quaisquer substâncias estranhas ao organismo, incluindo também os fármacos e toxinas. (RANG, H. P. et al, 2016).

Diversos são os xenobióticos que são capazes de induzir ao estresse oxidativo, desde que a exposição desses seja superior à capacidade do organismo detoxificá-los. Devido ao grande potencial reativo dos radicais livres e das EROs formadas, estes podem gerar danos oxidativos, por meio de reações redox. Essas moléculas altamente reativas podem interagir com proteínas, lipídeos, DNA e membrana plasmática das células; ocasionando assim em perda da estrutura celular ou da sua função biológica. (BARBOSA, K., B., F., et al., 2010).

Na figura 1, estão indicados os principais agentes químicos que podem gerar espécies reativas de oxigênio e radicais livres, e com isso, contribuir para o aumento no estresse oxidativo.

Figura 1 - Xenobióticos/toxicantes capazes de causar desbalanceamento na balança oxidantes/antioxidantes, culminando em aumento no estresse oxidativo.



Fonte: autor, 2021.

Os plásticos são grandes geradores de poluentes orgânicos, como os ftalados, bisfenol A, dioxina, acetonitrilas e bifenilos policlorados; todos esses são associados ao aumento do

estresse oxidativo, câncer, disfunção endócrina, alergias e imunotoxicidade. Esses poluentes orgânicos são capazes de induzir a depleção de moléculas importantes na defesa antioxidante e ainda podem gerar EROs. (ZWIERELLO, W., et al, 2020; BURGOS-ACEVES, M. A.; ABOAL-ELA, H. G.; FAGGIO, C., 2020.).

Os dejetos plásticos despejados sofrem biodegradação muito lenta, permanecendo no ambiente por anos, resultando em contaminação do solo, água e ar; o que pode ocasionar em exposição de forma continuada por organismos, podendo ser por via oral, dérmica ou inalatória. Especificamente nos seres humanos, de acordo com Burgos-Aceves et al (2020), a exposição ocorre durante o consumo dos alimentos contaminados, bebidas e água armazenadas em recipientes plásticos ou durante o aquecimento de utensílios domésticos, seja em micro-ondas ou no fogão. (ZWIERELLO, W., et al, 2020).

Os metais pesados são agentes tóxicos bastante conhecidos e associados com toxicidade em diversos sistemas humanos, como o gastrointestinal, hepático, nervoso, hematológico, cardiovascular, reprodutor e pulmonar. Em sua grande parte, é por conta de seus mecanismos de ações, por outro lado, também são potencializados devido ao aumento no estresse oxidativo. (AMADI et al, 2019).

Os fármacos embora sejam bastante utilizados no ponto de vista terapêutico, quando em doses elevadas podem gerar intoxicações; ou ainda o uso crônico, em especial quando associado ao consumo de bebidas alcoólicas, podem gerar graves lesões hepáticas ou em outros órgãos. O maior exemplo é a hepatotoxicidade ocasionada pelo uso de paracetamol, pois pode levar a uma depleção de moléculas importantes na destoxificação, ocasionando em elevação no estresse oxidativo, com consequente morte celular. (BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C., 2016).

O tabaco é uma droga psicoativa bastante consumida no mundo, a qual pode ocasionar em danos graves a quem utiliza e a outros indivíduos que a inalam. Essa droga está associada com aumento no estresse oxidativo, estando vinculada com a aterosclerose e outros problemas cardiovasculares; porém também muitos autores associam a problemas pulmonares e reprodutivos. (CARR, A. C.; ROWE S., 2020).

A poluição do ar é um grande problema na atualidade, pois nela, apresentam-se gases e partículas sólidas ou líquidas em suspensão, as quais podem gerar toxicidade ou alergias. Os gases mais comuns presentes são o monóxido e dióxido de carbono, dióxido de nitrogênio, dióxido de sulfeto e ozônio. Os maiores problemas ocasionados são: a geração de EROs e radicais livres, causados pelos poluentes no ar e a inflamação pulmonar. Os riscos de desenvolvimento de doenças em decorrência da vivência em áreas com bastante poluição no ar

são elevados, em especial as pulmonares e cardiovasculares. (LANDRIGAN, P. J.; FULLER, R., 2015; DENG, P., et al, 2019).

Os agrotóxicos são agentes tóxicos de uso bastante comum na agricultura, porém a toxicidade dos mesmos não se restringe apenas à toxicologia ocupacional, mas também à contaminação de alimentos, em especial as hortaliças. (SOUZA, A. et al, 2011).

De acordo com a Anvisa, os alimentos que possuem o maior teor de resíduos de agrotóxicos são o pimentão, morango, pepino, alface e cenoura, respectivamente. (ANVISA, 2018).

Infelizmente, muitos de nossos alimentos naturais estão contaminados com agrotóxicos, e com isso estamos submetidos a tóxicos que poderão culminar em elevar o estresse oxidativo, quando consumidos de forma crônica. (SOUZA, A. et al, 2011).

As toxinas também podem estar presentes em alimentos, de forma semelhante aos agrotóxicos, porém são produzidas a partir de organismos vivos. Algumas toxinas bastante conhecidas em alimentos são as micotoxinas, as quais são produzidas por várias espécies de fungos. As mais comuns são as aflatoxinas produzidas por espécies do gênero *Aspergillus*, encontradas principalmente no amendoim e no trigo. A contaminação com essas micotoxinas representam muitos riscos à saúde do homem e dos animais. (LYAGIN, I.; EFREMENKO, E., 2019).

Assim, há uma grande quantidade de agentes tóxicos aos quais a humanidade está exposta de forma crônica, muitos deles são bastante difíceis de evitar. Toda essa exposição contribui para o desequilíbrio do corpo humano em relação ao binômio oxidantes/antioxidantes. (BARBOSA, K. B. F. et al, 2010).

De acordo com BARBOSA et al (2010), o aumento excessivo do estresse oxidativo é associado a um desequilíbrio no bem estar do organismo, podendo ocasionar altos danos nas células e tecidos (figura 2). Também está intrinsecamente interligado com a inflamação, pois há geração de danos oxidativos em proteínas, lipídios, açúcares e ácidos nucleicos; ocasionando em aumento de citocinas pró-inflamatórias, culminando assim para o início da cascata da inflamação. (MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F., 2014).

Figura 2 - Estresse oxidativo e suas complicações.



Fonte: autor, 2021.

O fígado por ser o principal órgão responsável pela destoxificação, acaba por ser o mais exposto ao dano decorrente do aumento no estresse oxidativo. Assim, os hepatócitos são as principais células desinentes da toxicidade de agentes tóxicos. (SANTILLAN-MADRIGAL, E. et al., 2014).

De acordo com Liska (1998), a função destoxicante do fígado torna-se comprometida devido a doenças hepáticas, como hepatocarcinomas, esteatose hepática e doença hepática alcoólica; pois há uma redução na produção de enzimas essenciais para o fígado e, com isso, há uma redução na capacidade de metabolizar xenobióticos e de outras funções primordiais.

O intestino é um outro órgão que sofre alto impacto, pois é onde a maioria dos xenobióticos são absorvidos pela via oral. De forma mais precisa, a microbiota intestinal é a principal afetada à exposição por via oral aos tóxicos. Assim como o fígado, o intestino também apresenta danos devido a esses agentes danosos. De acordo com Tu et al (2020), muitos agentes químicos são capazes de agir diretamente ou de forma indireta na flora intestinal, seja diminuindo o metabolismo das enterobactérias ou suprimindo a expressão de genes essenciais. Os principais xenobiotóticos capazes de gerar toxicidade à microbiota intestinal são os antimicrobianos, metais pesados, agrotóxicos e adoçantes artificiais. (TU, P. et al, 2020).

Posto isso, essa exposição crônica acaba também por afetar outros órgãos de forma indireta, pois o intestino não saudável é associado com neuro inflamação, obesidade e problemas imunológicos. (TU, P. et al, 2020).

De acordo com Yan et al (2019), a exposição de gestantes a toxicantes ambientais, em especial, à poluição do ar, está associada com a pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, redução do desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, parto prematuro e baixo peso do bebê. Não se sabe exatamente de que forma há a interação dos poluentes na gestação, porém o mais aceitável é que esteja interligado com estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disrupção endócrina.

Logo, durante a gestação, o cuidado com os agentes tóxicos deve ser dobrado, pois as gestantes apresentam “alterações fisiológicas, bioquímicas e no sistema imunológico”, no qual é necessário evitar ou diminuir ao máximo os possíveis estresses oxidativos.

3.2 Destoxificação endógena

O sistema de detoxificação humano é algo complexo, que engloba várias enzimas, estas estão envolvidas nas reações de fase 2, essenciais para a eliminação de xenobióticos. (CROOM, E., 2015).

De uma maneira geral, sabemos que a destoxificação depende de vários fatores genéticos e ambientais, como a busca por uma boa qualidade de vida por exemplo. Assim, alimentação saudável, prática regular de atividades físicas e um sono de boa qualidade fazem a total diferença no auxílio ao sistema de destoxificação endógeno. (LISKA, D. J., 1997).

O principal órgão responsável pela destoxificação é o fígado, pois esse órgão é o predominante envolvido em todo o metabolismo humano. Portanto, uma função de alta importância deste para o homem é a neutralização de agentes possivelmente danosos à saúde humana. A destoxificação hepática é basicamente dividida em fase 1 e 2. Embora o fígado seja o principal órgão participante, também podem ocorrer minoritariamente nos rins e pulmões. A função da biotransformação desses agentes tóxicos é formar metabólitos mais hidrofílicos, com a finalidade de posteriormente eliminá-los principalmente pela urina, sistema hepatobiliar e pulmões. (LISKA, D. J., 1997; RANG, H. P. et al, 2016).

Esses xenobióticos ao caírem na corrente sanguínea (sejam pelas vias oral, dérmica ou inalatória) irão para o fígado, assim a presença destes irá induzir as enzimas atuantes irão

trabalhar promovendo o metabolismo de tais. Estas dividem-se em grupos de enzimas que irão agir de forma sequencial em duas etapas. (RANG, H. P. et al, 2016).

As reações de fase 1 ocorrem primeiro, são baseadas quimicamente em oxidação, redução ou hidrólise; sendo consideradas catabólicas. (BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C., 2016).

A fase 1 é realizada principalmente pelo complexo enzimático citocromo P450 (CYP450), sendo considerado o primeiro complexo responsável pela defesa contra agentes químicos. O CYP450 desempenha a função de tornar a substância mais reativa, utilizando o oxigênio e o NADH, como cofator. Assim adicionando um grupo hidroxila (ROH). (CROOM, E., 2012).

O citocromo P450 é na verdade uma família de enzimas relacionadas entre si, das quais já foram identificadas 74 famílias de genes CYP, estando a maioria envolvidas na biotransformação de xenobióticos. (RANG, H. P. et al, 2016).

De acordo com Croom E. (2015), nem todas as substâncias passam pela reação de fase 1 realizada pelo CYP450. Outras enzimas que podem participar do metabolismo de fase I, porém agem em menores proporções e em casos específicos: flavina monooxigenase, álcool/aldeído desidrogenases, monoamina oxidase, epóxido hidrolase, entre outras.

Enquanto que as reações de fase 2 ocorrem posteriormente, são baseadas quimicamente na conjugação, isto é, na adição de um grupo que irá trazer uma característica mais hidrofílica para a substância, conseqüentemente, irá facilitar o ato de excreção pela urina ou pela bile. Os grupos químicos inseridos podem ser: glicuronil, sulfato, glutatona, H₂O, metil, ácido acético ou conjugação com um aminoácido (Quadro 1). Essas segundas reações irão justamente diminuir a reatividade dos metabólitos gerados a partir da fase anterior. (RANG, H. P. et al, 2016; LISKA, D. J., 1997).

A fase 2 é idealizada por diversas enzimas, cada uma responsável por adicionar um grupamento químico, a depender da substância em questão; sendo consideradas anabólicas. (BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C., 2016).

Quadro 1 - As reações, enzimas, localização e grupos químicos adicionados que ocorrem na fase II da destoxificação decorrente no fígado.

REAÇÃO	ENZIMAS	LOCALIZAÇÃO NOS HEPATÓCITOS	GRUPOS QUÍMICOS
--------	---------	-----------------------------------	--------------------

H ₂ O	EPÓXICO HIDROLASE	MICROSSOMOS CITOSOL	EPÓXIDOS
GLUTATIONA	GLUTATIONA TRANSFERASES	MICROSSOMOS	ELETRÓFILOS
ÁCIDO GLICURÔNICO	GLICURONIL TRANSFERASES	MICROSSOMOS	FENÓIS, TIOLS, AMINAS, ÁCIDOS CARBOXÍLICOS
ÁCIDO SULFÚRICO	SULFOTRANSFERASES	CITOSOL	FENÓIS, TIOLS, AMINAS
METIL	N-/O- METIL TRANSFERASES	CITOSOL MICROSSOMOS	FENÓIS AMINAS
ÁCIDO ACÉTICO	N-ACETIL TRANSFERASES	CITOSOL	AMINAS
AMINOÁCIDOS	AMINOÁCIDO TRANSFERASES	MICROSSOMOS	ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Quadro 1. Extraído de LISKA, D., J., 1998.

A glutaciona é uma molécula abundante no organismo humano, sendo constituída por três aminoácidos: glicina, cistina e ácido glutâmico. Essa molécula apresenta uma alta ação antioxidante, além de estar envolvida diretamente no sistema destoxicante endógeno e possuir ação imunomodulatória. Uma vez que os estoques estão subótimos, há uma redução na capacidade do organismo em destoxicar xenobióticos. Uma alta exposição a contaminantes ambientais, fatores genéticos, aumento no estresse oxidativo devido a outras fontes (radiação, por exemplo) e uma alimentação pobre em fitoquímicos; podem contribuir para uma diminuição na capacidade do organismo destoxicar, principalmente, devido à diminuição do aporte de glutaciona. A glutaciona pode estar presente nas formas oxidada (GSSG) ou reduzida (GSH). De acordo com Rang e Dale (2016), “quando o GSH celular diminui para aproximadamente 20% a 30% do normal, a defesa celular contra compostos tóxicos é prejudicada, podendo resultar em morte celular”. (MINICH, D. M.; BROWN, B. I., 2019).

A reação de conjugação com glutaciona ocorre na forma de GSH, cuja reação é catalisada pela enzima glutaciona S-transferase (GST), que age conjugando o xenobiótico com a glutaciona, aumentando assim o caráter eletrofílico devido ao grupo sulfídrico,

consequentemente, a sua hidrofiliçidade e, com isso, facilita a sua excreção na urina. (BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C., 2016).

A glicorunidação é uma reação catalisada pela enzima UDP-glicuronil transferase (UGT). Essa reação é comum em agrotóxicos, em especial os organofosforados; mas também ocorre com muitos fármacos, e a bilirrubina. Na glicorunidação, há a adição do grupo químico glicuronil (ácido glicurônico) a partir do UDP-alfa-glicuronídeo. (CROOM. E., 2012). As outras reações informadas no quadro 1 também podem ocorrer, porém em menor frequência.

O organismo humano também possui um sistema de combate ao elevado estresse oxidativo (sistema de defesa antioxidante), esse sistema de defesa é dividido em antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Assim sendo, os principais antioxidantes enzimáticos são a glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT) e a superóxido dismutase (SOD); já os não enzimáticos são os cofatores enzimáticos, que apenas irão ser necessários para a manutenção e ação das enzimas, por exemplo os minerais cobre, zinco, manganês e selênio; enquanto que as vitaminas C, E e A são essenciais de forma similar. Outro antioxidante não enzimático essencial é a glutathione. (MIAO, L. & CLAIR, D., S.; 2009; BARBOSA et al., 2010).

Muitas das enzimas de fase II e outras enzimas que combatem a geração de radicais livres são formadas devido à sinalização intracelular do NRF2; este é um conhecido fator de transcrição, sendo responsável por sinalizar a expressão de genes importantes, os quais irão codificar as enzimas de fase II. Assim, as principais enzimas sintetizadas são: GPX, glutamato cisteína ligase, CAT, glutathione-S-transferase, SOD e o NADPH. (NA, H.; SURTH, Y., 2007).

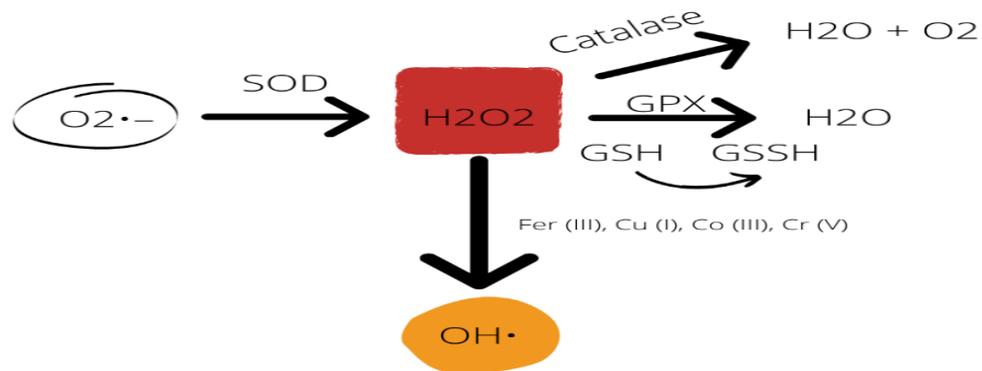
O Nrf2 é estimulado quando há um aumento no estresse oxidativo, justamente para poder controlá-lo e não haver desequilíbrio entre oxidantes/antioxidantes. Logo, há vários meios que ocasionam na estimulação desse sinalizante intracelular, dos quais podemos citar os próprios agentes tóxicos, radiação, atividade física, polifenóis, nutrientes, entre outros. (NA, H.; SURTH, Y., 2007; KOYAMA, K., 2014).

A SOD é uma família de enzimas especializadas em eliminar radicais superóxidos. Devido a essa ação, a enzima é considerada um dos maiores antioxidantes do organismo humano. (SILVA, G. A. F., 2018).

De acordo com Ferreira e Matsubara (1997), a CAT é uma enzima que atua prevenindo a oxidação da GSH mediada pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), em eritrócitos humanos normais, e também auxilia na diminuição das lesões oxidativas no DNA.

A figura 3 mostra que as enzimas SOD, CAT e GPX atuam em conjunto no combate ao dano oxidativo ocasionado pelos radicais livres e EROs. Assim, o ânion superóxido (RO_2^-) é gerado pelos xenobióticos previamente descritos, e do mesmo modo através da fosforilação oxidativa decorrente nas mitocôndrias. A SOD atua catalisando a reação da conversão do RO_2^- em peróxido de H_2O_2 , este último pode ser convertido em presença de alguns minerais (sendo o Fe III, o mais comum) no radical livre mais reativo existente, o radical hidroxila (OH^\bullet). Porém, através das enzimas CAT e GPX, há a deformação dessa ERO, para haver a produção de H_2O , e assim, diminuindo as concentrações do peróxido de hidrogênio, como mostra a figura 3. (HARTWIG, A., 2013; FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S., 1997).

Figura 3 - Esquema mostrando como as principais enzimas do sistema antioxidante agem na defesa do organismo contra as espécies EROs e radicais livres.



Fonte: adaptado de HARTWIG, A. (2013).

3.3 Modulação do sistema destoxicante e antioxidante

De acordo com Barbosa et al (2010), a atividade destoxicante depende não apenas da exposição a agentes tóxicos, mas também, de polimorfismos genéticos e fatores ambientais, como a busca por uma boa qualidade de vida. Assim, alimentação saudável, a prática regular de atividades físicas e um sono de boa qualidade fazem a total diferença no auxílio ao sistema de destoxificação endógeno. Dessa forma, uma boa alimentação desempenha grande auxílio no processo da eliminação de xenobióticos possivelmente danosos à saúde. Assim sendo, as

melhores estratégias para modular a destoxificação é por meio do estímulo direto nas fases I e II citadas previamente.

Outrossim, também é possível modular o sistema de defesa antioxidante, não apenas agindo no sistema de destoxificação, mas sim combatendo os radicais livres e espécies reativas geradas, não somente em decorrência de xenobióticos, mas também por conta de outros fatores ambientais. (BARBOSA, K. B. K., et al., 2010).

Segundo Hodges e Minich (2015), os alimentos por meio de seus nutrientes e compostos bioativos; são capazes de modular o metabolismo executado para a neutralização de xenobióticos, com conseqüente, excreção destes. Diversos são os alimentos que podem atuar na modulação do sistema destoxicante; por exemplo: crucíferos, alho, açafrão-da-terra, soja, tomates, óleo de peixe, uvas, maçãs, entre outros. Para muitos autores, através de ensaios clínicos e estudos in vivo, a alimentação saudável pode de fato contribuir fortemente para a diminuição do estresse oxidativo decorrente da exposição crônica ao toxicantes.

Para Vanduchofa et al (2019), os crucíferos (brócolis, repolho, couve e couve-flor) são alimentos que possuem uma alta capacidade de modular a destoxificação; pois crucíferos são alimentos ricos em sulfoforanos. Por sua vez, os sulfoforanos são compostos bioativos pertencentes ao grupo dos glicosinolatos, no que lhe concerne um açúcar (d-glicose), sendo rapidamente convertidos em isotiacianatos, pela ação da enzima mirosinase.

Os isotiacianatos são capazes de induzir as enzimas de fase 2 a atuar, com isso, acabam por ter uma grande finalidade para a atividade de desintoxicação exercida pelo órgão hepático. Além dos outros benefícios dos isotiacianatos para a saúde, como no caso da ação citoprotetora contra o câncer e benefícios no tratamento do autismo. (CASTRO et al., 2008; VANDUCHOFA et al, 2019).

O resveratrol é um polifenol, mais precisamente um estilbeno; sendo encontrado em maiores quantidades na uva tinta e no vinho tinto, porém também está presente no amendoim, soja e grosélha-negra. No seu tocante, é capaz de induzir enzimas de fase II, como a UGT e GST. Também é capaz de induzir a ativação do Nrf2. (HODGES & MINICH, 2015; CHOW, H. S., et al, 2010).

O óleo de peixe possui em sua composição uma elevada quantidade de ômega 3, sendo considerados triglicerídeos de cadeia longa associados a hábitos de vida saudáveis. Sabidamente, o ômega 3 possui ação antiinflamatória e estimuladora da síntese protéica; porém

uma ação muito importante é a sua capacidade de agir modulando o Nrf2. (PALL, M.; LEVINE, S., 2015).

O licopeno é um carotenóide que possui ação moduladora da destoxificação e antioxidante, semelhantemente ao ômega 3, pois possui a capacidade de induzir o Nrf2. O licopeno está presente em tomates, melancia, mamão, goiaba e rosa mosqueta. Outros carotenóides que também possuem ação semelhante: zeaxantina, astaxantina e os β -carotenóides. (JAN, A. T., et al, 2015; HODGES, R. E.; MINICH, D. M., 2015).

A quercetina é um flavonóide e, está presente na maçã, cebola, feijão verde, chá, damasco, mirtilo, entre outros. Esse flavonóide atualmente é alvo de inúmeros estudos, em especial, para a avaliação do seu efeito detox. De acordo com Hodges e Minich (2015), há muitos estudos in vitro e in vivo demonstrando o seu mecanismo de ação, porém há poucos ensaios clínicos concluídos comprovando, chegando a ser inconclusivo. Os estudos pré-clínicos indicam que é capaz de aumentar a expressão de enzimas de fase II, como a UGT, GSH e aumentar a quantidade de glutathione. (MILTONPRABU, S. et al., 2016).

Segundo Mcelroy e Day (2015), a quercetina é capaz de diminuir a peroxidação lipídica e possui efeito protetor contra o gás mostarda, além de aumentar a destoxificação do mesmo. Também é capaz de reduzir o estresse oxidativo devido a exposição ao arsênico. (HODGES & MINICH, 2015).

Outros compostos bioativos que também possuem atividade antioxidante e também estão ligados ao sistema de detoxificação: curcumina, daidzeína, genisteína, ácido α -lipóico, ácido elágico, entre outros. (HODGES & MINICH, 2015).

Alguns micronutrientes ganham destaques na modulação do sistema destoxicante, como é o caso das vitaminas C e E; e também o mineral selênio. Em especial devido as suas ações antioxidantes. De acordo com Ferreira e Matsubara (1997), “a vitamina E confere proteção à membrana celular por atuar como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação”. (JAN, A. T., et al, 2015).

A N-acetilcisteína (NAC) é considerada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como um medicamento, e este além de ter atividade mucolítica, também é bastante utilizado como antídoto em casos de intoxicação aguda por paracetamol. Porém, a NAC também pode ser utilizada para manipular o sistema de destoxificação; pois de maneira

semelhante à sua ação em casos de intoxicações por paracetamol, pode ser utilizada pelo mesmo mecanismo para atuar na destoxificação. (ANVISA, 2003; RANG, H. P. et al, 2016).

Sabemos que a NAC é um tiol obtido a partir do aminoácido cisteína, sendo este necessário para a síntese da glutathiona. Portanto a NAC é capaz de aumentar o aporte de glutathiona, potencializando a ação da GSH na indução da eliminação de xenobióticos e ainda ter ação antioxidante. (MINICH, D. M.; BROWN, B. I., 2019).

A NAC vem sendo bastante utilizada recentemente em diversas doenças e condições em que há um aumento no estresse oxidativo, em especial as doenças neuropsiquiátricas. O uso da NAC como tratamento adjuvante em problemas no qual temos um desequilíbrio da hormese, é bastante profícuo. (SHAHRIPOUR, R. B.; HARRIGAN, M. R.; ALEXANDROV, A. V., 2014).

A metionina é um aminoácido sulfurado essencial, sendo importante para a síntese de glutathiona no fígado, no qual cerca de 48% da ingestão desse aminoácido irá para a produção de GSH. Assim, um bom do aporte de metionina, seja por alimentação ou suplementação é importante para o auxílio na defesa antioxidante e destoxificação. Sabidamente, esse aminoácido possui uma alta propriedade de resistir à oxidação, pois o elemento enxofre o torna suscetível às EROs, o que garante uma boa capacidade antioxidante. Contudo, modelos in vivo mostram que uma alta ingestão de metionina é associada a um aumento no estresse oxidativo. (BIN, P., HUANG, R., ZHOU, X., 2017; STIPANUNK, M. H et al, 1992).

A taurina é um aminoácido sintetizado a partir da metionina e cisteína, a qual desempenha muitas funções fisiológicas, como a ação no desenvolvimento do sistema nervoso central, destoxificação, antioxidante e anti-inflamatória. Modelos animais mostram que a taurina é capaz de aumentar a ação da SOD, diminuir a produção mitocondrial de EROs e possui capacidade antioxidante. (BIN, P.; HUANG, R.; ZHOU, X., 2017).

Há também plantas que possuem ação de hepatoproteção e função antioxidante, como é o caso da *Camellia sinensis*, *Silybum marianum* e *Cynara scolymus*. (SALEM, M. B., et al, 2015; NA, H.; SURTH, Y., 2007; BAHNMIN, M. et al, 2016).

A *Camellia sinensis*, popularmente conhecida como chá verde, chá preto ou chá oolong, a depender da oxidação da mesma. Essa planta é muitas vezes apontada em conjunto com hábitos de vida saudável, justamente por ter propriedades antioxidantes e antiinflamatórias. A *Camellia sinensis* possui fitoquímicos bastante relatados na literatura, como é o caso das

epigallocatequinas, as quais são os principais polifenóis responsáveis pela maioria das ações benéficas à saúde. Assim, o fitocomplexo em conjunto, tem ação de modulação do sistema de destoxificação endógeno e antioxidante, por estimular a sinalização química via Nrf2. (NA, H.; SURTH, Y., 2007).

O *Silybum marianum*, também conhecido como cardo mariano ou silimarina, é uma planta bastante conhecida na literatura por sua ação hepatoprotetora. A principal razão para essa ação é por conta do seu grande potencial antioxidante. A silimarina também é capaz de atuar modulando a glutathione, aumentar a atividade da SOD, estimular a síntese proteica no fígado, e manter a estabilidade da membrana plasmática das células, em especial dos hepatócitos. (BAHNMIN, M. et al, 2016).

A silimarina também pode ser utilizada como antídoto em casos de intoxicação pelo cogumelo *Amanita muscaria*, diminuindo em até 80% a mortalidade. De acordo com Bahnmin et al (2016), a silimarina em modelos experimentais, foi capaz de gerar hepatoproteção contra o paracetamol.

Cynara scolymus, popularmente conhecida como alcachofra, é uma planta muito conhecida na cultura popular. A literatura abrange a multifuncionalidade da mesma, tendo ação hepatoprotetora, antioxidante, colerética, cardioprotetora e anticâncer. No que se diz respeito à hepatoproteção, possui ação citoprotetora, diminuindo danos ocasionados por agentes tóxicos no fígado. (SALEM, M. B., et al, 2015).

De acordo com a revisão sistemática publicada por Ali et al (2018), há uma grande quantidade de plantas medicinais que possuem ação hepatoprotetora e antioxidante, as quais podem ser de auxílio na modulação da destoxificação endógena: *Glycyrrhiza glabra*, *Phyllanthus amarus*, *Salvia miltiorrhiza Bunge*, *Astragalus membranaceus Bunge*, *Capparis spinosa*, *Cichorium intybus*, *Solanum nigrum*, *Ginkgo biloba*, *Vitex trifolia*, *Cuscuta chinensis*, *Angelica sinensis*.

Figura 4 - Principais compostos bioativos que diminuem a produção de EROs



EROs

POLIFENÓIS, ÔMEGA 3, VITAMINA C, VITAMINA E, SELÊNIO, *CAMELLIA SINENSIS*, SILIMARINA, *CYNARA CARDUNCULUS*, entre outros.

Fonte: autor, 2021

De modo geral, a figura 3 mostra que os compostos bioativos, micronutrientes e fitoterápicos são essenciais para reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio, a fim de manter o equilíbrio harmônico entre oxidantes/antioxidantes.

Da mesma forma que o excesso de oxidantes pode ser maléfico, o mesmo pode ser dito a respeito dos antioxidantes, os quais em excesso podem ter potencial pro-oxidantes, participando assim de reações de oxidorredução, ocasionando em possíveis danos de forma semelhante às EROs e radicais livres. Também é importante salientar que as EROs e os radicais livres são essenciais, pois são importantes para a adaptação do organismo frente a diversas situações fisiológicas e bioquímicas. (SILVA, G., A., F.; 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com diversas abordagens atuais a respeito da exposição aos diversos contaminantes tóxicos atuais, percebemos que a humanidade em pleno século XXI está muito mais exposta a essas substâncias do que um dia já fora, especialmente em detrimento da vida menos natural, devido ao grande avanço da modernidade.

Sendo assim, nunca foi falado tanto a respeito da necessidade de uma busca por uma vida tão saudável como está sendo atualmente. Diversos são os métodos buscados para obtenção de uma vida plena, e a busca por maneiras de eliminar os possíveis toxicantes, os quais somos expostos de forma crônica no nosso dia-a-dia, tornou-se bastante gritante.

A difusão de várias preparações com potenciais “detox” e o uso de antioxidantes, vem trazendo benefícios para o público consumidor, mesmo sendo necessários mais estudos, desde que utilizados de forma correta e racional.

Ademais, a contaminação do meio ambiente, infelizmente ainda é um grande empecilho na encruzilhada do caminho, pois sempre foi e continua sendo a maior fonte de exposição aos principais agentes tóxicos conhecidos. Entretanto, a maior pergunta seria: “Como acabar com o grande despejo de substâncias potencialmente perigosas?”. A dificuldade de responder é alta, pois uma vez que isso prejudicaria toda a economia mundial.

Todavia, a busca por um mundo mais sustentável também já foi iniciada e, com isso, espera-se que a interação do homem com o meio ambiente melhore em todos os aspectos. Até então, as melhores medidas para a diminuição da exposição são justamente as medidas preventivas, isto é, de afastamento da fonte de exposição. Outrossim, a redução de danos, por meio do sistema destoxicante está sendo muito bem explorada atualmente.

Assim, a ingestão de alimentos coloridos, em especial ricos em polifenóis, são de grande valia no auxílio à eliminação dos xenobióticos, pois devido à alta capacidade antioxidante destes, irão ajudar as enzimas destoxicantes nessa neutralização e no combate ao estresse oxidativo. E, também devido a grandes descobertas da medicina atual, há compostos sintéticos e formas de extração de compostos bioativos que tem uma tendência ainda maior no combate ao excesso de estresse oxidativo.

Portanto, uma alimentação saudável em pleno século XXI tornou-se uma questão de necessidade, uma vez que são imprescindíveis para a obtenção de uma longevidade e qualidade de vida profícua.

5. REFERÊNCIAS

- ALI, M. et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: Evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanisms of actions. **Phytotherapy Research**. Vol. 32, no. 2: 199-215, 2018.
- ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Medicamentos**. Novembro, 2003. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351025540200306/>>. Acesso em: 25 fev. 2021.
- AMADI, C. N. et al. Natural antidotes and management of metal toxicity. **Environmental Science and Pollution Research**. Vol. 26, no. 18: 18032-18052, 2019.
- BAHMANI, M. et al. Beyond Hepatoprotection. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**. Vol. 20, no. 4: 292-301, 2015.
- BARBOSA, K., B., F. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**. Vol.23, no.4, Campinas, 2010.
- BAHMANI, M. et al. *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**. Vol. 20, no.4: 292-301, 2014.
- BIN, P.; HUANG, R.; ZHOU, X., 2017. Oxidation Resistance of the Sulfur Amino Acids: Methionine and Cysteine. **BioMed Research International**. 2017.
- BOCK, K. W. Homeostatic control of xeno- and endobiotics in drug-metabolizing enzyme system. **Biochemical Pharmacology**. Vol 90, no. 1:1-6, 2014.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C., 2016. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH editora Ltda, 12^a ed, 2012.
- BURGOS-ACEVES, M. A.; ABOAL-ELA, H. G.; FAGGIO, C. Physiological and metabolic approach of plastic additives effects: Immune cells responses. **Journal of Hazardous Materials**. Vol. 404, parte A, 2020;
- CARR, A. C.; ROWE S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. **Nutrients**. Vol. 12, 2020.
- CHOW, H. S., et al. Resveratrol Modulates Drug and Carcinogen Metabolizing Enzymes in a Healthy Volunteer Study. **Cancer Prev Res (Phila)**. Vol. 3, no. 9: 1168-1175, 2010.

CROOM, E. Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. Vol. 112: 31-88, 2012.

DEMERDASH, F. M., et al. Xenobiotics, Oxidative Stress, and Antioxidants. **Oxid Med Cell Longev**. Vol. 2018, 2018.

DENG, P. et al. Application of metabolomics to characterize environmental pollutant toxicity and disease risks. **Rev. Environ. Health**. Vol. 34, no. 3: 251:259, 2019.

ELUFIOYE, T. O.; HABTEMARIAM, S. Hepatoprotective effects of rosmarinic acid: Insight into its mechanisms of action. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. Vol. 112, 2019.

FILHO, A. A. et al. **Toxicologia na prática clínica**. Belo Horizonte: Follium, 2013

GACHON, F.; FIRSOV, D. The role of circadian timing system on drug metabolism and detoxification. **Drug. Metab. Toxicol**. Vol. 7, no. 2, 2011.

GARCIA, M. et al. Nuclear Receptor Metabolism of Bile Acids and Xenobiotics: A Coordinated Detoxification System with Impact on Health and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. Vol.19, 2018.

GENIUS, S. J.; KYRILLOS, E. The chemical disruption of human metabolism. **Toxicology Mechanisms and Methods**. Vol. 27, no. 7: 477-500, 2017.

ELUFIOYE, T. O.; HABTEMARIAM, S. Hepatoprotective effects of rosmarinic acid: Insight into its mechanisms of action. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. Vol. 112, 2019.

JAESCHKE, H. Acetaminophen: Dose-Dependent Drug-Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients. **Digestive Diseases**. Vol. 33, no. 4: 464-471, 2015.

JAN, A., T. et al. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. **International Journal of Molecular Sciences**. Vol. 16, 2015.

JOKANOVIC, M. Current understanding of the mechanisms involved in metabolic detoxification of warfare nerve agents. **Toxicology Letters**. Vol. 189: 1-10, 2009.

KALYANARAMAN, B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. **Redox Biology**. Vol. 1: 244-257, 2013.

- HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis?. **Trends Pharmacol Sci.** Vol. 32, no. 3: 125-130, 2011.
- HARADA, M. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution. **Critical Reviews in Toxicology.** Vol. 25, no. 1:1-24, 1995.
- HARTWIG, A. Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis?. **Free Radical Biology and Medicine.** Vol. 55: 63-72. 2013.
- HODGES, R. E.; MINICH, D. M. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review With Clinical Application. **Journal of Nutrition and Metabolism.** Jun. 2015.
- HUNT-GONZALES, C. P.; WADHWA, M.; SANDERS, L. H. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. **Current Opinion in Toxicology.** Vol.7: 87-94, 2018.
- KOYAMA, K. Exercise-induced oxidative stress: A tool for “hormesis” and “adaptative response. **J. Phys. Fitness. Sports Med.** Vol. 3, no. 1: 115:120, 2014.
- KUMAR, B. S.; PRIYADARSINI, K. I. Selenium nutrition: How important is it?. **Biomedicine & Preventive Nutrition.** Vol. 4: 333-341, 2014.
- KUME, T. Therapeutic Potential of the Activators of the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2-Antioxidant Response Element Pathway in Brain Disorders. **Biol. Pharm. Bull.** Vol. 40: 553-556, 2017.
- LANDRIGAN, P. J.; FULLER, R. Global health and environmental pollution. **Int. J. Public Health.** Vol. 60: 761-762, 2015.
- LISKA, D. J. The Detoxification Enzyme Systems. **Alternative Medicine Review.** Vol. 3, no. 3, pag. 187-198, 1998.
- LIU, Y.; LI, J.; LU, Y. Enzyme therapeutics for system detoxification. **Advances Drug Delivery Reviews.** Vol. 90: 24-39, 2015.
- LU, S. C. Glutathione synthesis. **Biochimica et Biophysica Acta.** Vol 1830: 3143-3153, 2012.
- LYAGIN, I.; EFREMENKO, E. Enzymes for Detoxification of Various Mycotoxins: Origins and Mechanisms of Catalytic Action. **Molecules.** Vol. 24, no. 13, 2019.

MACHADO, S. C.; MARTINS, I. Risk assessment of occupational pesticide exposure: Use of endpoints and surrogates. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. Vol. 98: 276-283, 2018.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais Livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**. Vol. 66, no. 3, São Paulo, 2014.

MEHTA, S. K.; GOWDER, S. J. T. Members of Antioxidant Machinery and Their Functions. **Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress**. Intechopen, chapter 4, 2015.

MILTONPRABU. S. et al. Hepatoprotective effect of Quercetin: from chemistry to medicine. **Food and Chemical Toxicology**. Vol. 108: 365-374, 2017.

MINICH, D. M.; BROWN, B. I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. **Nutrients**. Vol. 11, no. 9, 2019.

NA, H., SURH, Y. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by green tea polyphenol EGCG. **Food and Chemical Toxicology**. Vol. 46: 1271-1278, 2008.

NAKAJIMA, T. Roles of Sulfur Metabolism and Rhodanese in Detoxification and Anti-Oxidative Stress Functions in the Liver: Responses to Radiation Exposure. **Med. Sci. Monit**. Vol. 21: 1721-1725, 2015.

NAUSEEF, W. M. Detection of superoxide anion and hydrogen peroxide production by cellular NADPH oxidases. **Biochimica et Biophysica Acta**. Vol. 1840: 757-767, 2014.

PALL, M.; LEVINE, S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. **Acta Physiologica Sinica**. Vol. 67, no. 1: 1-18, 2015.

PANTH, N.; PAUDEL, K. R.; PARAJULI, K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. **Advances in Medicine**. Sep, 2018.

PINGTORE, A. et al. Exercise and Oxidative Stress: Potential Effects of Antioxidant Dietary Strategies in Sports. **Nutrition**. Vol. 31, no. 7-8. 2015.

RANG, H. P. et al. **Rang e Dale: Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 8^a ed, 2016.

RAZIS, A. F. A.; KONSUE, N.; IOANNIDES, C. Isothiocyanates and xenobiotic detoxification. **Molecular Nutrition & Food Research**. Vol. 62, no. 18, 2018.

- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. Vol. 20, no. 2, 2007.
- ROWLAND, A.; MINERS, J. O.; MACKENZIE, P. I. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. Vol. 45: 1121-1132, 2013.
- SAEIDNIA, S.; ABDOLLAHI, M. Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. **Toxicology and Applied Pharmacology**. Vol 273: 442-455, 2013.
- SALEM, M. B., et al. Pharmacological Studies of Artichoke leaf Extract and Their Health Benefits. **Plant Foods Hum Nutr**. Vol. 70, no. 4: 441-453, 2015.
- SANTILLÁN, E. M. et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. **World Journal of Gastroenterology**. Vol. 20, no. 40, 2014.
- SHAHRIPOUR, R. B.; HARRIGAN, M. R.; ALEXANDROV, A. V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. **Brain Behav**. Vol. 4, no. 2: 108-122, 2014.
- STIPANUK, M. H. et al. Cystein Concentration Regulates Cystein Metabolism to Glutathione, Sulfate and Taurine in Rat Hepatocytes. **Biochemical and Molecular Roles of Nutrients**. Vol. 122, no. 3: 420-427, 1992.
- SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annu. Rev. Biochem**. Vol. 86: 715-748, 2017.
- SILVA, G. A. F. **Estudo do papel estudo da proteína superóxido dismutase 2 (SOD2) no processo de transformação celular mediado por HPV**. Dissertação (mestrado) – Programa de Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.
- SMARGHANDIAN, S.; FARKHONDEH, T.; NEZHAD-AZIMI, M. Protective Effects of Chrysin Against Drugs and Toxic Agents. **Dose Response**. Vol. 15, no. 2, 2017.
- SOUZA, A. et al. Avaliação do impacto da exposição a agrotóxicos sobre a saúde da população rural. Vale do Taquari (RS, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**. Vol. 16, 2011.
- TCHOUNWOU, P. B. et al. Heavy Metal Toxicity and the Environment. **Molecular, Clinical and Environmental Toxicology**. Vol. 101: 133-164, 2012.

TU, P. et al. Gut Microbiome Toxicity: Connecting the Environment and Gut Microbiome-Associated Diseases. **Toxics**. Vol. 8, no. 19, 2020.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. Vol. 39: 44-84, 2007.

VANDUCHOVA, A.; ANZENBACHER, P.; ANZENBACHEROVA, E. Isothiocyanate from Broccoli, Sulfophane, and Its Proprieties. **J. Med. Food**. Vol. 22, no. 2: 121-126, 2019.

WARING, R. H. Cytochrome P450: genotype to phenotype. **Xenobiotica**. Vol. 50, no. 1: 9-18, 2020.

YAN, Q., et al. Maternal Serum Metabolome and Traffic-Related Air Pollution Exposure in Pregnancy. **Environ Int**. Vol. 130, 2019.

ZWIERELLO, W. et al. The influence of polyphenols on metabolic disorders caused by compounds released from plastics – Review. **Chemosphere**. Vol. 240, 2020.