

ESTRESSE OXIDATIVO*

Introdução

O organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, como mecanismo de defesa contra os radicais livres, que são formados constantemente no metabolismo celular normal e em vários eventos patológicos e, quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo é denominado de estresse oxidativo (MACHADO *et al.*, 2009).

A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo celular, produzindo radicais livres de forma natural ou por uma disfunção biológica. Esses radicais livres cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio são denominados de ERO (espécies reativas de oxigênio) e ERN (espécies reativas de nitrogênio). No organismo, estão envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular, imunidade e defesa celular e síntese de substâncias biológicas, entretanto, quando em excesso apresentam efeitos prejudiciais, como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, carboidratos e DNA (BARREIROS *et al.*, 2006; CELI, 2010; OLIVEIRA & SCHOFFEN, 2010). A produção de ERO está elevada nas lesões teciduais causadas por traumas, infecções, parasitas, radiações, hipóxia, toxinas e exercícios extremos, devido a um conjunto de processos como o aumento de enzimas envolvidas na formação de radicais, a ativação da fagocitose, liberação de ferro e cobre ou uma interrupção da cadeia transportadora de elétrons (ROCK *et al.*, 1996). Dessa forma, encontram-se relacionados com diversas patologias em humanos, como artrite, choque hemorrágico, doenças do coração, catarata, disfunções cognitivas, neoplasias e AIDS (BARREIROS *et al.*, 2006; OLIVEIRA & SCHOFFEN, 2010). Na medicina veterinária, o estresse oxidativo também tem sido relacionado com numerosas afecções, como sepse, mastite, enterites, pneumonia, doenças respiratórias e articulares (CELI, 2010).

Os mecanismos de geração de radicais livres ocorrem, normalmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma e esses mecanismos podem ser favorecidos pelos íons ferro e cobre. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons, durante a produção de energia a partir da glicose e do oxigênio. Outra importante fonte geradora de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana que tem a função de transferir elétrons através das membranas celulares (BARBOSA *et al.*, 2010).

* Seminário apresentado pela aluna NAILA CRISTINA BLATT DUDA na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2013. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Espécies reativas de oxigênio

As principais ERO (Tabela 1) distribuem-se em dois grupos, os radicalares: hidroxila ($\text{HO}\cdot$), superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), peroxila ($\text{ROO}\cdot$) e alcóxila ($\text{RO}\cdot$); e os não-radicalares: oxigênio (O_2), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ácido hipocloroso (HClO).

Tabela 1. Principais espécies reativas de oxigênio e seus locais de ação.

Espécies	Estrutura química	Descrição	Ocorrência	Ação
Radical superóxido	$\text{O}_2\cdot^-$	Radical mais potente na indução de dano celular	Aproximadamente em todas as células aeróbicas	Na maioria das reações atua como agente redutor
Radical hidroxila	$\text{HO}\cdot$	Altamente reativo	Formado a partir da homólise da água	DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos
Radical hidroperóxil	$\text{HO}_2\cdot$	Protonado a partir do $\text{O}_2\cdot^-$	Através do peróxido de hidrogênio	Membranas biológicas
Peróxido de hidrogênio	H_2O_2	Não é um radical livre, porque não possui elétrons desemparelhados na última camada	Reações para produção de $\text{HO}\cdot$	Proteínas e lipídios
Oxigênio singleto	$^1\text{O}_2$	Molécula de oxigênio excitada; não é um radical livre, porque não possui elétrons desemparelhados na última camada	Produzidos pelos fagócitos, indução luminosa e reações catalisadas pelas peroxidases	Mutações no DNA

Adaptado de Garcez et al. (2004) e Oliveira & Schoffen (2010).

O radical hidroxila ($\text{HO}\cdot$) é o mais deletério ao organismo, já que possui meia-vida curta, o que dificulta o sequestro *in vivo*. É formado no organismo principalmente por dois mecanismos: reação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com metais de transição e homólise da água por exposição à radiação ionizante. Causa danos ao DNA, RNA, às proteínas, lipídios e membranas celulares do núcleo e mitocondrial. Nos aminoácidos e proteínas, o radical pode reagir na cadeia lateral, onde ataca preferencialmente cisteína, histidina, triptofano, metionina e fenilalanina, gerando danos com consequente perda de atividade enzimática, dificuldades no transporte ativo através das membranas celulares, citólise e morte celular (BARREIROS *et al.*, 2006).

A forma mais deletéria do oxigênio ao organismo é o oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$), pois é a causa ou o intermediário da toxicidade fotoinduzida do O_2 nos organismos vivos (BARREIROS *et al.*, 2006). É a forma excitada de oxigênio molecular e não possui elétrons desemparelhados em sua última camada. Podem atuar de forma benéfica, na defesa contra infecção, quando a

bactéria estimula os neutrófilos a produzirem ERO com a finalidade de destruir o microorganismo (FERREIRA *et al.*, 1997).

O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é gerado *in vivo* pela dismutação do ânion-radical superóxido (O₂^{·-}) por enzimas oxidases ou pela β-oxidação de ácidos graxos. As mitocôndrias são importantes fontes de O₂^{·-} e, como a presença deste ânion-radical pode causar sérios danos, elas são ricas em SOD (superóxido dismutase) que o converte em H₂O₂, que é então parcialmente eliminado por catalases, glutatona peroxidase e peroxidases ligadas à tioredoxina, sendo que uma grande parte é liberada para a célula (BARREIROS *et al.*, 2006).

O peróxido de hidrogênio é pouco reativo frente às moléculas orgânicas na ausência de metais de transição. No entanto, exerce papel importante no estresse oxidativo por ser capaz de transpor facilmente as membranas celulares e gerar radical hidroxila, conforme a equação: Mⁿ⁺ + H₂O₂ → M⁽ⁿ⁺¹⁾⁺ + HO· + HO⁻. No organismo, os metais de transição mais importante para a ocorrência dessa reação são o Cu¹⁺ e o Fe²⁺, sendo a importância desse mais pronunciada, devido a sua maior biodisponibilidade no organismo, onde encontra-se complexado com proteínas de transporte (transferrina) e armazenamento (ferritina e hemosiderina). Além disso, o peróxido de hidrogênio é utilizado pelos fagócitos do organismo na produção de ácidos hipoalogenosos, que são oxidantes muito efetivos no combate a vírus, bactérias e outros corpos estranhos, entretanto, apresentam também efeitos deletérios quando expostos às moléculas biológicas (BARREIROS *et al.*, 2006).

A maior fonte de energia para os organismos aeróbicos está na terceira etapa da respiração, que ocorre no interior da mitocôndria, onde uma molécula de oxigênio é reduzida a duas moléculas de água com o consumo de 4 elétrons: O₂ + 4e⁻ + 4H⁺ → 2H₂O, por meio da ação da enzima citocromo-oxidase (FERREIRA & MATSUBARA, 1997; BARBOSA *et al.*, 2010). Na equação seguinte (Figura 1), descreve-se a etapa de redução do O₂, formação do radical hidroxila e a segunda molécula de água.

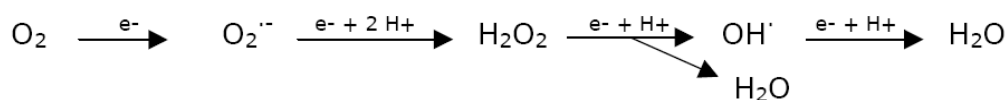


Figura 1. Equação da redução do O₂, formação do radical hidroxila e água (Fonte: Renz, 2003).

O radical ânion superóxido (O₂^{·-}), ao contrário da maioria dos radicais livres, é inativo, e em meio aquoso, sua reação principal é a dismutação, na qual é produzida uma molécula de peróxido de hidrogênio e uma molécula de oxigênio. Participa de processos químicos importantes no contexto biológico, como no auxílio na produção de radical HO·, através de quelatos de ferro (III), formando Fe⁺², pela seguinte reação (Figura 2).



Figura 2. Equação que mostra a formação de Fe^{2+} , a partir da redução de quelatos de Fe (III) (Fonte: Barreiros *et al.*, 2006).

Assim, o $\text{HO}\cdot$ pode ser obtido através da reação de Haber-Weiss, como mostra a Figura 3:



Figura 3. Equação de Haber-Weiss (Fonte: Barreiros *et al.*, 2006).

Apesar dos efeitos danosos no organismo, o radical $\text{O}_2^{\cdot-}$ possui importância vital para as células de defesa, protegendo contra infecções causadas por vírus, bactérias e fungos, sendo produzido *in vivo* pelos fagócitos ou linfócitos e fibroblastos, durante um processo inflamatório (FERREIRA *et al.*, 1997; BARREIROS *et al.*, 2006).

Todos os componentes celulares são suscetíveis à ação dos ERO, porém a membrana celular é um dos mais atingidos em decorrência de um processo denominado de peroxidação lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas. Como consequência, há perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomos e formação de produtos citotóxicos, culminando em morte celular. O componente lipídico da membrana eritrocitária também pode estar sujeito há lipoperoxidação, com formação de corpúsculos de Heinz e oxidação do grupamento $-\text{SH}$ (sulfidrilas), promovendo lesão da membrana e consequentemente, hemólise (FERREIRA *et al.*, 1997).

Espécies reativas de nitrogênio

Dentre as principais ERN incluem-se o óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$), óxido nitroso (N_2O_3), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO_2^-), nitratos (NO_3^-) e peroxinitritos (ONOO^-).

O radical óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) pode ser produzido no organismo pela ação da enzima óxido nítrico sintetase a partir de arginina, oxigênio e NADPH, gerando também NADP^+ e citrulina. O nitrato (NO_3^-) pode transformar-se em nitrito (NO_2^-), que reage com os ácidos gástricos gerando o ácido nitroso (HNO_2). O óxido nitroso (N_2O_3) também é precursor do HNO_2 através de sua reação com a água. O ácido nitroso promove a desaminação das bases do DNA que contêm o grupo $-\text{NH}_2$ livre, que são citosina, adenina e guanina, formando-se uracila, hipoxantina e xantina (BARREIROS *et al.*, 2006).

O óxido nítrico não é suficientemente reativo para atacar o DNA diretamente, mas pode reagir com o radical ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), produzido pelos fagócitos, gerando peroxinitrito, que, pode sofrer reações secundárias formando agentes capazes de nitrar aminoácidos aromáticos (BARREIROS *et al.*, 2006).

Antioxidantes

O excesso de radicais livres no organismo é combatido pelos antioxidantes produzidos pelo corpo ou absorvidos na dieta (BARREIROS *et al.*, 2006), e podem ser definidos como qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada à do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a sua oxidação (HALLIWELL *et al.*, 2000).

O metabolismo antioxidante demanda gasto energético e possui uma relação intrínseca com o sistema glicolítico. Dessa forma, animais com deficiência de enzimas glicolíticas são mais propensos às lesões oxidativas, como na deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) em cães e equinos, e na deficiência de piruvato quinase em cães da raça Basenji e Beagle (MACHADO *et al.*, 2009).

São conhecidos três sistemas enzimáticos antioxidantes (Tabela 2): o primeiro é composto por dois tipos de enzimas SOD (superóxido dismutase), que catalisam a desmutação do radical ânion superóxido $O_2^{\cdot-}$, convertendo-o em oxigênio e peróxido de hidrogênio (BABIOR, 1997). Existem duas formas de SOD no organismo, a primeira contém Cu^{2+} e Zn^{2+} como centros redox e ocorre no citosol, sendo que sua atividade não é afetada pelo estresse oxidativo; e a segunda contém Mn^{2+} como centro redox, ocorre na mitocôndria e sua atividade aumenta com o estresse oxidativo. O segundo sistema antioxidante é mais simples, sendo formado pela enzima catalase que atua na dismutação do peróxido de hidrogênio em oxigênio e água, conforme mostra a Figura 4.

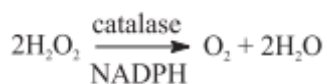


Figura 4. Dismutação do peróxido de hidrogênio em oxigênio e água (Fonte: Barreiros *et al.*, 2006).

O terceiro sistema é composto pela glutatona (GSH) em conjunto com duas enzimas, a glutatona peroxidase (GPx ou GSH-Px) e a glutatona redutase (GR ou GSH-Rd), e a presença de selênio na enzima (seleno-cisteína) denota a importância desse metal e sua atuação como antioxidante no organismo. Esse sistema também catalisa a dismutação do peróxido de

hidrogênio em água e oxigênio, sendo que a glutathiona opera em ciclos entre a sua forma oxidada e a sua forma reduzida (BARREIROS *et al.*, 2006), conforme a Figura 5.

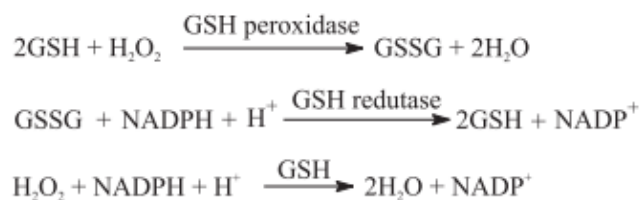


Figura 5. Equações da redução do H₂O₂ a H₂O pela GSH na presença de GPx, com formação de ponte dissulfeto e, em seguida, renação da GSH (Fonte: Barreiros *et al.*, 2006).

Tabela 2. Sistemas enzimáticos antioxidantes conforme sua ação biológica e seus sítios de ação.

Enzima (sigla)	Ação biológica	Locais
Superóxido dismutase (SOD)	Catalisa a desmutação do O ₂ ^{•-} , convertendo-o em H ₂ O ₂ , que é menos reativo e pode ser degradado por outras enzimas	Abundante nas células aeróbicas
Catalase (Cat)	Catalisa a água e oxigênio para formação de H ₂ O ₂	Eritrócitos e baço, rins dos mamíferos e fígado
Glutathiona peroxidase (GSH-Px)	Catalisa a redução do H ₂ O ₂ e peróxidos orgânicos para o seu álcool correspondente, sendo que a glutathiona opera em ciclos entre a sua forma oxidada e a sua forma reduzida	Citosol
Glutathiona redutase (GSH-Rd)	Mantêm o sistema de proteção celular íntegro através da redução da forma oxidada (GSSG) para a forma reduzida (GSH)	Fígado e linfonodos

Fonte: Adaptado de Oliveira & Schoffen (2010).

Dentre os antioxidantes de baixo peso molecular, podemos citar os carotenoides, a bilirrubina, a ubiquinona e o ácido úrico, porém, as mais importantes micromoléculas são o ácido ascórbico (vitamina C) e o α-tocoferol (vitamina E) (BABIOR, 1997; BARBOSA *et al.*, 2010).

O potencial antioxidante *in vivo* dos compostos não-enzimáticos depende de algumas variáveis, como: absorção e biodisponibilidade em condições fisiológicas, concentração plasmática ideal, tipos de radicais livres gerados no processo oxidativo, em qual compartimento celular foram gerados e como foram gerados (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

O ácido ascórbico ou vitamina C é comumente encontrado no organismo humano na forma de ascorbato, localizado nos tecidos orgânicos. Desempenha papéis metabólicos fundamentais, atuando como agente redutor, reduzindo metais de transição (Fe^{3+} e Cu^{2+}) presentes nos sítios ativos das enzimas ou nas formas livres no organismo. Devido ao fato de ser um bom agente redutor, o ascorbato pode ser oxidado pela maioria das ERO e ERN que chegam ou são formadas nos compartimentos aquosos dos tecidos orgânicos (BARREIROS *et al.*, 2006).

Dentre todos os tocoferóis conhecidos, o α -tocoferol (vitamina E) tem sido considerado o biologicamente mais ativo, sendo o principal antioxidante lipossolúvel nas membranas celulares. O fato de ser lipossolúvel confere a propriedade de se acumular no interior das membranas e de ser transportado pelas lipoproteínas, especialmente pela lipoproteína de baixa densidade (LDL). É armazenado em vários tecidos, especialmente no fígado, tecido adiposo e músculo e sua excreção pode ocorrer pelas fezes, pela via biliar ou pela pele (JORDÃO JÚNIOR *et al.*, 1998). A vitamina E é a principal responsável pela remoção dos radicais livres na membrana eritrocitária e possui um importante papel de interromper a propagação da lipoperoxidação, atuando assim, na prevenção da hemólise por manter a estabilidade das membranas (MACHADO *et al.*, 2009).

Os carotenóides agem *in vivo* como desativadores do oxigênio singleto ou como sequestradores dos radicais peroxila, reduzindo a oxidação do DNA e lipídios, que está associada a doenças degenerativas. Dentre eles, o β - caroteno é a mais importante fonte de vitamina A, e formam um tipo incomum de agentes redutores biológicos (BARREIROS *et al.*, 2006).

A ubiquinona possui grande poder oxidante através do sequestro dos radicais livres e na desativação do radical ânion superóxido. Outra importante função é a regeneração do tocoferol na membrana mitocondrial, onde exerce a mesma função regenerativa que o ascorbato exerce na membrana celular (BARREIROS *et al.*, 2006).

O ácido úrico é a principal forma de excreção de nitrogênio das aves e dos répteis; nos mamíferos é o produto secundário de excreção, derivado das bases purínicas. Encontra-se, na maioria dos tecidos, na forma de ânion urato, que é um antioxidante efetivo nos sistemas biológicos, capaz de proteger o DNA e lipídios de ERO e ERN, através da reação com os radicais peroxila ($\text{ROO}\cdot$) e $\text{NO}_2\cdot$, gerando NO_2^- . Além disso, é capaz de recuperar estruturas já atacadas que se tornaram radicais livres, e é responsável por estabilizar o ascorbato no plasma sanguíneo (BARREIROS *et al.*, 2006).

A degradação da hemoglobina libera o grupo heme no organismo, liberando Fe^{3+} e produzindo biliverdina, que é reduzida pelo NADP sob ação da enzima biliverdina redutase a bilirrubina. Tanto a biliverdina quanto a bilirrubina possuem propriedades pró e antioxidantes, além de propriedades tóxicas. A atividade antioxidante da bilirrubina ocorre principalmente

quando se encontra ligada à albumina sérica, nos fluidos extracelulares (BARREIROS *et al.*, 2006).

Íons de metais de transição como o ferro e o cobre estão envolvidos em várias reações de radicais livres e frequentemente levam a geração de espécies muito reativas a partir de espécies menos reativas. O ferro ligado a proteínas não é normalmente disponível para estimular a formação de radicais livres, a menos seja liberado pelas proteínas. Desta forma, seu transporte e armazenamento (ferritina e transferrina) proporciona uma defesa antioxidante (VANNUCHI *et al.*, 1998).

A participação do zinco no sistema de proteção antioxidante é evidenciada por meio de estudos *in vivo*, os quais demonstram que a deficiência de zinco provoca lesões oxidativas relacionadas à ação de espécies reativas de oxigênio em animais e em humanos, e por meio de estudos *in vitro*, os quais demonstram o antagonismo do zinco à formação de radicais livres em modelos bioquímicos e celulares (POWELL, 2000). O papel exato do zinco como antioxidante não foi ainda elucidado, mas alguns trabalhos sugerem o envolvimento desse mineral em vários mecanismos, que incluem a regulação da expressão de metalotioneína, a atividade da enzima superóxido dismutase e a proteção de grupamentos sulfidríla de proteínas de membranas celulares por antagonismo com metais pró-oxidantes como cobre e ferro. A ação antioxidante desse mineral é indireta, uma vez que o íon zinco não é ativo em reações de óxido-redução (POWELL, 2000; KOURY & DONANGELO, 2003).

O zinco é essencial para a integridade e funcionalidade das membranas celulares e a sua concentração pode ser bastante elevada dependendo do tipo celular e é influenciada pelo estado nutricional em zinco do organismo. Alguns estudos demonstraram que a sua deficiência aumenta a fragilidade da membrana de eritrócitos em ratos e em humanos (BETTGER & O'DELL, 1993) e sugerem que a perda de zinco da membrana celular é um dos primeiros sinais de depleção deste mineral no organismo (KOURY & DONANGELO, 2003). Esta perda pode afetar a função da membrana celular, alterando a fluidez, os canais de transporte de sódio e de cálcio e o balanço hídrico e osmótico da célula. A participação do zinco na estabilidade de membranas é evidenciada através dos seguintes mecanismos: promove a associação entre as proteínas de membrana e as do citoesqueleto, estabiliza a forma reduzida de grupamentos sulfidríla, contribuindo para a proteção antioxidante contra os efeitos de ruptura de membranas causados por oxidação de lipídios e proteínas, e preserva a integridade de canais iônicos, agindo assim como antagonista ao efeito adverso do íon Ca^{2+} livre (BETTGER & O'DELL, 1993; KOURY & DONANGELO, 2003).

Os flavonoides interagem com as biomembranas e exercem a função de moduladores da fluidez, gerando um impedimento físico para a difusão das ERO e ERN, de modo que há o decréscimo da cinética das reações responsáveis pelo estresse oxidativo (BARREIROS *et al.*, 2006).

Referências bibliográficas

- BABIOR, B. M. Superoxide: a two-edged sword. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 30, p. 141-155, 1997.
- BÁNHEGYI, G.; BRAUN, L.; CSALA, M.; PUSKÁS, F.; MANDL, J. Ascorbate metabolism and its regulation in animals. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 23, n. 5, p. 793-803, 1997.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. de C. G.; PAULA, S. O. de; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre gerações de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BETTGER, W.J.; O'DELL, B. L. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 4, p. 194-207, 1993.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*, v. 12, n. 12, p. 123-130, 1999.
- CELI, P. O papel do estresse oxidativo na saúde e produção de pequenos ruminantes. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 39 (suplemento especial), p. 348-363, 2010.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista de Associação Médica Brasileira*, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.
- GARCEZ, M.; BORDIN, D.; PERES, W.; SALVADOR, M. Radicais livres e espécies reativas. In: SALVADOR, M.; HENRIQUE, J. A. P. Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo. Ulbra, Canoas, 2004. p. 13-33.
- HALLIWELL, B.; CLEMENT, M. V.; LONG, L. H. Hydrogen peroxide in the human body. *Febs Letters*, v. 486, n. 1, p. 10-13, 2000.
- JORDÃO JÚNIOR, A. A.; CHIARELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E. *Medicina*, v. 31, p. 434-449, 1998.
- KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco estresse oxidativo e atividade física. *Revista de Nutrição*, v. 16, n. 4, p. 433-441, 2003.
- MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A.; SAITO, M. E.; SILVEIRA, V.F. da; YONEZAWA, L. A. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse em Medicina Veterinária. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, v. 8, n. 1, p. 84-94, 2009.
- OLIVEIRA, M. C. de; SCHOFFEN, J. P. F. Oxidative stress action in cellular aging. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 53, n. 6, p. 1333-1342, 2010.
- POWELL, S. R. The antioxidant properties of zinc. *The Journal of Nutrition*, v. 31, p. 1447S-1454S, 2000.
- RENZ, S. V. Oxidação e antioxidantes. Seminário apresentado na Disciplina de Bioquímica do Tecido Animal, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS. p. 1-11. 2003.
- ROCK, C. L.; JACOB, R. A.; BOWEN, P. E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 96, p. 693-702, 1996.
- SANTOS-ZAGO, L. F.; BOTELHO, A. P.; OLIVEIRA, A. C. Os efeitos do ácido linoleico conjugado no metabolismo animal: avanço das pesquisas e perspectivas para o futuro. *Revista de Nutrição*, v. 21, n. 2, p. 195-221, 2008.
- VANNUCCHI H.; MOREIRA, E. A.M.; CUNHA, D. F. da; JUNQUEIRA-FRANCO, M., V. M.; BERNARDES, M. M.; JORDÃO-JR, A. A. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. *Medicina*, v. 31, p. 31-34, 1998.