

Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas

Free radicals and antioxidant agents: concepts to application in pharmaceutical and cosmetic formulations

Marlus Chorilli^{1,2}, Gislaine Ricci Leonardi¹ & Hérica Regina Nunes Salgado^{2*}

RESUMO – Os fenômenos de oxidação dos lipídios levando à formação dos radicais livres dependem de mecanismos reacionais diversos e extremamente complexos, os quais estão relacionados com o tipo de estrutura lipídica e o meio onde esta se encontra. O número e a natureza das insaturações presentes, o tipo de interface entre os lipídios e o oxigênio, a exposição à luz e ao calor, a presença de pró-oxidantes (como íons metálicos de transição) ou de antioxidantes são fatores determinantes para a estabilidade oxidativa dos lipídios. O objetivo deste trabalho é apresentar conceitos fundamentais relacionados à presença de radicais livres nos mecanismos de oxidação bem como entender a maneira como os antioxidantes atuam nestes processos, verificar quais são seus principais tipos, concentrações usuais e características para aplicações em formulações farmacêuticas e cosméticas.

PALAVRAS-CHAVE – Radicais livres, estresse oxidativo, antioxidantes.

SUMMARY – The lipids oxidation phenomena leading to the formation of the free radicals depend of reactions mechanisms diverse and extremely complexes, which are related with the type of lipid structure and the place where it is found. The number and the nature of the insaturations, the type of interface among lipids and oxygen, the exposition to the light and the heat, the presence of pro-oxidants (as transition metallic ions) or antioxidant substances are determinant factors for the oxidative stability of these lipids. The objective of this work was to present related basic concepts to the presence of free radicals in the mechanisms of oxidation as well as understanding the way as the antioxidant substances act in these processes, to verify which they are their main types, usual concentrations and characteristics for applications in pharmaceutical and cosmetic formulations.

KEYWORDS – Free radicals; oxidative stress; antioxidants.

INTRODUÇÃO

Os lipídios, como os óleos e gorduras, desempenham um importante papel quanto à qualidade dos produtos farmacêuticos e cosméticos particularmente em relação às propriedades organolépticas que os tornam desejáveis (como odor, cor, textura). Por outro lado, conferem valor nutritivo aos alimentos, constituindo uma fonte de energia metabólica, de ácidos graxos essenciais (como ácidos linoleico, linolênico e araquidônico) e de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) (St Angelo, 1996).

A oxidação lipídica é um fenômeno espontâneo e inevitável, com uma implicação direta no valor comercial e funcional quer dos corpos graxos, quer de todos os produtos que a partir deles são formulados, como alimentos, cosméticos e medicamentos (Silva *et al.*, 1999).

A peroxidação lipídica constitui a principal causa de deterioração dos lipídios e substâncias graxas. Afastados do seu contexto de proteção natural, tais subs-

tâncias sofrem, no decurso de processos de transformação e armazenamento, alterações do tipo oxidativo, as quais têm como principal consequência modificação da cor original e o aparecimento de odores e gostos característicos do ranço, o qual representa para o consumidor ou para a indústria uma importante causa de depreciação ou rejeição (St Angelo, 1996).

Com o objetivo de retardar ou prevenir a deterioração, dano ou destruição provocada pela oxidação são empregadas substâncias oxidantes (Póvoa Filho, 1995).

Os antioxidantes podem ser encontrados naturalmente em nosso organismo e em alimentos. Estes são responsáveis pela proteção do organismo contra a ação oxidativa dos radicais livres (Halliwell & Gutteridge, 2000; Póvoa, 1995; Youngson, 1995).

Quando dois elétrons ocupam um mesmo orbital num átomo ou molécula diz-se que eles estão "pareados". Quando o elétron está sozinho num orbital diz-se que o átomo ou molécula é "não pareado". Assim, esta estrutura recebe o nome de radical livre (Póvoa, 1995; Youngson, 1995). Um radical livre é qualquer espécie capaz

Recebido em 11/10/2006

¹Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Metodista de Piracicaba

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP

de existência independente e que contém um ou mais elétrons não pareados (Halliwell & Gutteridge, 2000).

Os radicais livres são pequenas moléculas instáveis, produzidas a partir da energia recebida por um átomo de oxigênio extremamente reativo, que de alguma forma perdeu um elétron de sua camada mais externa. A principal fonte de radicais livres produzidos no organismo vem do metabolismo normal do oxigênio. Uma fração de aproximadamente 95% do oxigênio é metabolizada até água via cadeia eletrônica; os outros 5% formam radicais livres que também podem ser aproveitáveis em alguns processos fisiológicos, especialmente na fagocitose (Buchli, 2002; Sampaio & Rivitti, 2001; Loray, 1999; Póvoa, 1995; Póvoa Filho, 1995).

Essas moléculas instáveis também podem ser formadas pelos efeitos do sol, contaminação por tabaco e bebida alcoólica, podendo danificar as membranas das células, provocando efeitos negativos sobre a pele e acelerando o processo do envelhecimento, devido à morte ou ao mau funcionamento das mesmas. Os radicais livres atacam as células na parte superficial da epiderme degradando os fibroblastos da derme e podendo, inclusive, lesar a cadeia de DNA, proteínas, carboidratos, lipídios e as membranas celulares na parte mais profunda da epiderme, causando até mesmo câncer nos casos mais graves (Buchli, 2002; Póvoa Filho, 1995; Spence, 1991; Quiroga & Guillot, 1987).

A maioria dos radicais livres age muito rapidamente, podendo ser produzidos com a mesma velocidade com que desaparecem, sendo que quando atacam podem transformar a molécula atacada em um outro radical livre, gerando reações em cadeia bastante danosas (Youngson, 1995).

Os radicais livres mais perigosos, ou seja, que geram danos ao nosso organismo, provêm do oxigênio, e são o radical hidroxila (-OH) e o radical superóxido (O_2^-) com um único elétron não-pareado (Halliwell & Gutteridge, 2000; Póvoa, 1995; Youngson, 1995).

Pode-se verificar, conforme a Figura 1, que inicialmente o oxigênio forma o superóxido (O_2^-), o qual pode ser espontaneamente dismutado, formando o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou então dismutado cataliticamente, através de uma enzima chamada superóxido dismutase (SOD). Há duas SODs principais no organismo: a CuZn SOD citoplasmática (contendo cobre e zinco na mesma molécula) e a Mn SOD (contendo manganês) que é mitocondrial. O H_2O_2 formado, por sua vez, será metabolizado por duas enzimas: a catalase (CAT) e a glutatión peroxidase (GSHPx), enzima selênio-dependente. O H_2O_2 , em presença de metais de transição (Fe ou Cu), vai propiciar a formação do mais deletério dos radicais livres, ou oxirradicais, ou ainda espécie reativa de oxigênio, o radical hidroxila (-OH). Como não há

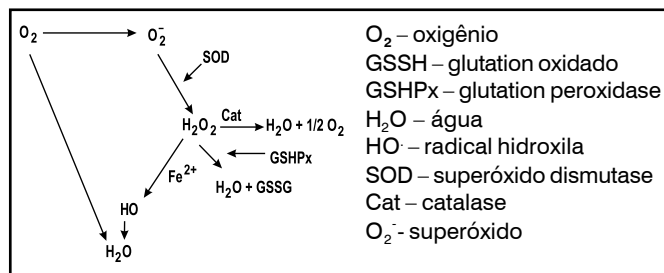


FIG. 1 - Formação dos radicais livres (Póvoa, 1995).

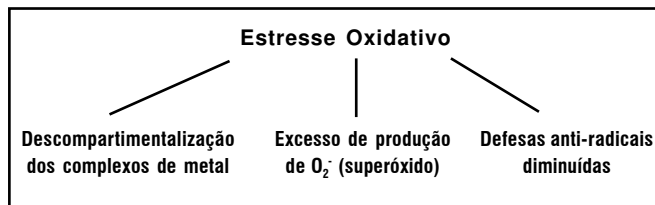


FIG. 2 - Estresse Oxidativo (Póvoa Filho, 1995).

enzimas que o metabolize, provoca extensa destruição tecidual (Póvoa, 1995; Buchli, 2002).

Devido à força das ligações que mantêm as moléculas de água juntas nos sistemas vivos o radical livre hidroxila normalmente não ocorre. Porém, quando uma pessoa é exposta à radiação, essas ligações podem se romper, gerando radicais hidroxila. Se estes radicais atacarem o DNA, ocorrem reações em cadeia causando danos e mutações no material genético ou até mesmo o rompimento dos filamentos de DNA (Buchli, 2002; Halliwell & Gutteridge, 2000; Youngson, 1995; Erhart, 1987).

Em termos gerais, o dano provocado pelos radicais livres apresenta uma reação química conhecida como oxidação, e os ataques dos radicais livres sobre o tecido são conhecidos como estresse oxidativo (Youngson, 1995).

Pode-se dizer que há três fatos agravantes do estresse oxidativo: a geração de O_2^- , a descompartmentalização dos complexos de metal e defesas anti-radicaís precárias (Figura 2) (Póvoa Filho, 1995).

Segundo Halliwell & Gutteridge (2000), o estresse oxidativo também pode resultar de: diminuição de antioxidantes; deficiência de antioxidantes na dieta alimentar ou dietas ricas em componentes que possam aumentar o estresse oxidativo; produção de espécies oxigênio reativo (EOR) e espécies nitrogênio reativo (ENR) pela exposição elevada à O_2 ; presença de toxinas que são metabolizadas e produzem EOR/ENR ou ativação excessiva de sistemas "naturais" de EOR/ENR (exemplo: ativação inapropriada de células de fagocitose em doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide e colites ulcerativas).

Naturalmente no nosso organismo há antioxidantes presentes nos mais variados locais, como na fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL) da gordura, evitando a oxidação da mesma e consequentemente casos de aterosclerose ou colesterol (Halliwell & Gutteridge, 2000; Dangel, 2000; Gartner & Hiatt, 1999).

A vitamina E, ou tocoferol, é um dos antioxidantes mais eficazes; sendo lipossolúvel, esta protege as membranas celulares da ação oxidativa dos radicais livres (Buchli, 2002; Maia *et al.*, 2001; Halliwell & Gutteridge, 2000; Póvoa Filho, 1995; Youngson, 1995).

Outros antioxidantes naturais que desempenham a função de impedir a produção de radicais livres ou eliminá-los e que também estão presentes no nosso organismo são compostos como cisteína, glutatión, d-penicilamina e os constituintes do sangue, tais como a molécula transferrina, que contém ferro e a proteína ceruloplasmina (Cesarini *et al.*, 2003; Póvoa Filho, 1995; Youngson, 1995).

Além dos compostos antioxidantes, o nosso organismo também apresenta enzimas antioxidantes, que são muito importantes. Uma enzima é uma proteína altamente ativa que acelera uma reação química; a mais importante é a superóxido dismutase, que exerce a fun-

ção de transformar o radical livre superóxido em peróxido de hidrogênio, que mais tarde se decompõe, através de outras enzimas (catalase e glutathion peroxidase) em água e oxigênio (Póvoa Filho, 1995; Youngson, 1995).

Para uma manutenção adequada da saúde o nosso organismo depende também de vitaminas (C, E, D, A, K, vitaminas do complexo B – B₁, B₂, B₆, B₁₂, niacina, ácido pantotênico, ácido fólico e ácido lipóico), que quando estão em índices muito baixos causam doenças (Cesarini *et al*, 2003; Buchli, 2002; Youngson, 1995).

Segundo Youngson (1995), a vitamina E foi isolada pela primeira vez em 1936 a partir do óleo essencial de trigo, sendo uma substância insolúvel em água, mas solúvel em óleo, gordura, álcool, acetona, éter e outros solventes de gorduras. Além de proteger as membranas celulares, oferece proteção contra os efeitos da superdosagem de vitamina A. Já a vitamina C é estável ao calor e álcalis na ausência de oxigênio, não é afetada por ácido se exposta ao oxigênio atmosférico e é lentamente oxidada; é proveniente dos óleos de sementes, alfafa e alface, porém a dosagem excessiva desta pode causar aumento do risco de infecções (Buchli, 2002; Póvoa Filho, 1995; Viglioglia & Rubin, 1991).

O ácido ascórbico, ou vitamina C, apresenta dois grupos ionizantes –OH (Figura 3). Plantas e alguns animais conseguem sintetizá-lo a partir da glicose, mas os humanos e alguns outros animais não possuem essa enzima e, portanto, precisam adquiri-la através da alimentação, soluções aquosas de vitamina e pela ingestão de vitamina C através de medicamentos (Halliwell & Gutteridge, 2000), (Fig. 3)

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um composto hidrossolúvel, imediatamente destruída quando exposta ao ar e pelo cozimento, sensível ao pH. Está presente nos sucos de frutas, pimentão, couve, folhas, batata, frutas cítricas, tomate, morango e vegetais frescos. É necessária para a síntese adequada de colágeno; sua deficiência pode causar dificuldade ou até incapacidade de cicatrização de feridas, sangramento gengival e nas juntas e pele, anemia e perda de dentes (doença do escorbuto) (Leonardi, 2004; Loray, 1999; Póvoa Filho, 1995).

Existe um pigmento vegetal chamado de beta-caroteno que exerce a função de antioxidante. Este é chamado também de pró-vitamina A por ser convertido em vitamina A (retinol e outras formas) no fígado. É encontrado no leite integral, manteiga, queijo, gema de ovo, fígado, vegetais verdes e peixes. O retinol desempenha um papel muito importante no nosso organismo, especialmente para a proteção da pele contra a radiação da luz solar e mudanças associadas à idade (Buchli, 2002; Youngson, 1995).

Os carotenóides, antioxidantes biológicos, são grupos de pigmentos coloridos comuns nos tecidos vegetais e em certas bactérias. Estão presentes no tecido

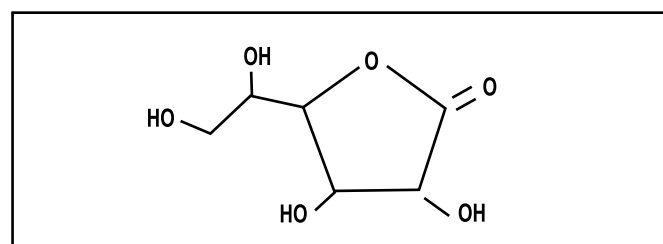


FIG 3 - Estrutura do ácido ascórbico (Halliwell & Gutteridge, 2000).

adiposo, mas a maior concentração está no corpo lúteo do ovário e nas glândulas adrenais. Estes são os principais responsáveis pela proteção antioxidante do nosso organismo, prevenindo a formação dos superóxidos. São substâncias completamente insolúveis em água e precursoras da vitamina A (Cesarini *et al*, 2003; Halliwell & Gutteridge, 2000).

É importante frisar que existem antioxidantes certos para cada tipo de radical livre. Deve-se conhecer o tipo de radical livre lesivo e qual o mecanismo que este age para poder definir o antioxidante adequado para combatê-lo (Youngson, 1995).

Quimicamente, pode-se definir a oxidação como qualquer reação química que envolva a perda de um elétron a partir de um átomo, sendo os radicais livres particularmente impescindíveis quando se trata de retirar elétrons dos átomos. Estes podem se originar de diversas formas no organismo: pela radiação externa, inclusive a luz ultravioleta, pelos raios X e os raios gama de material radiativo, sendo que agem evitando a oxidação de substâncias ativas e matérias-primas propícias à oxidação (Youngson, 1995).

DESENVOLVIMENTO

Nos últimos anos, a preocupação constante de proporcionar aos consumidores produtos de alta qualidade levou à adoção de medidas que permitem limitar o fenômeno de oxidação durante as fases de processamento e armazenagem dos produtos (como por exemplo, escolha de processos que limitem as operações de arejamento e o tratamento térmico; utilização de matérias-primas refinadas, com baixos teores de água e isentas de pró-oxidantes; armazenamento a baixas temperaturas e em atmosfera inerte; adição de compostos antioxidantes; utilização de embalagens opacas à radiação ultravioleta, etc.). Deste conjunto de ações, a adição de compostos antioxidantes é, sem dúvida, uma prática corrente, razão que justifica o atual interesse pela pesquisa de novos compostos com capacidade antioxidante (Silva *et al.*, 1999).

O baixo custo de obtenção, facilidade de emprego, eficácia, termo-resistência, "neutralidade" organoléptica e ausência reconhecida de toxicidade são premissas para a seleção e utilização dos antioxidantes tanto em escala laboratorial quanto industrial (St Angelo, 1996).

A fragrância e cor de um produto farmacêutico e cosmético são fatores decisivos na aceitação do produto pelo consumidor. Assim, a manutenção da cor e do odor do produto ao longo da vida útil do mesmo é extremamente importante. Portanto, a proteção da oxidação lipídica é bastante importante, visto que muitos produtos possuem vida útil limitada devido à oxidação dos componentes da formulação, a qual pode acarretar em alteração da fragrância e cor do produto (Nicoletti *et al.*, 1997).

Como maneira de se prevenir a oxidação, algumas medidas podem ser adotadas, como utilização de boas práticas de manipulação, utilização de materiais apropriados nas embalagens, técnicas corretas, seleção e aplicação correta de antioxidantes efetivos (Lachman *et al.*, 2001).

O tipo de oxidação mais comum é a lipídica, que pode ocorrer em óleos e gorduras. Logo, óleos e gorduras, através de catalisadores, são transformados em radicais livres, que por ação do O₂, são transformados

em peróxidos e hidroperóxidos, gerando produtos decompostos (rancidez) (Vieira, 2003).

É interessante frisar que a oxidação lipídica não pode ser evitada ou paralisada completamente. Ela pode ser diminuída de tal forma que se obtenha aumento significativo de sua estabilidade e da vida útil do produto final (Lachman *et al.*, 2001).

Os fenômenos de oxidação dos lipídios dependem de mecanismos reacionais diversos e extremamente complexos, os quais estão relacionados com o tipo de estrutura lipídica e o meio onde esta se encontra. O número e a natureza das insaturações presentes, o tipo de interface entre os lipídios e o oxigênio (fase lipídica contínua, dispersa ou em emulsão), a exposição à luz e ao calor, a presença de pró-oxidantes (como íons metálicos de transição) ou de antioxidantes, são fatores determinantes para a estabilidade oxidativa dos lipídios (Castera-Rossignol & Bosque, 1994; Coupland & McClements, 1996; Frankel *et al.*, 1996).

Os produtos farmacêuticos e cosméticos devem ser estáveis durante as etapas de produção, envasamento, estocagem, comercialização, distribuição e utilização pelo consumidor, de forma segura e estável (Lachman *et al.*, 2001).

A **Tabela I** relaciona o nível de insaturação e a taxa de oxidação de alguns ácidos graxos.

Observa-se pela **Tabela I** que quanto maior o número de insaturações, maior a tendência à oxidação (Silva *et al.*, 1999).

Além do grau de insaturação, outros fatores também são predisponentes à oxidação. Dentre estes fatores, têm-se os grupos químicos, sendo que os principais grupos susceptíveis à oxidação são: fenóis (ex: hidroquinona); olefinas (ex: vitamina A, ácidos graxos não saturados, terpenos) e endióis (ex: ácido ascórbico). Tais grupos químicos estão presentes principalmente em óleos essenciais, fragrâncias oleosas, mono e diglicerídeos, fosfolipídios, corantes e pigmentos, tensoativos, produtos naturais, vitaminas, gorduras vegetais e animais, que são as principais substâncias sujeitas à oxidação (Vieira, 2003).

A principal consequência das reações oxidativas é a formação de produtos de degradação, que geralmente tem ação nula ou reduzida, ou que apresentam toxicidade (Youngson, 1995).

A degradação oxidativa dos ácidos graxos insaturados pode ocorrer por várias vias, em função do meio e dos agentes catalisadores (Silva *et al.*, 1999).

Fotoxidação

O mecanismo de fotoxidação de gorduras insaturadas é promovido essencialmente pela radiação ultravioleta em presença de sensibilizadores e envolve a participação de oxigênio singleto (1O_2) como intermediário reativo (Jadhav *et al.*, 1996).

O processo envolve reações radiculares, cujo resul-

TABELA I
Relação do nível de insaturação e taxa de oxidação de alguns ácidos

Ácido graxo	Nível de insaturação	Taxa de oxidação
Ácido esteárico	18:0	1
Ácido oléico	18:1	10
Ácido linoléico	18:2	100
Ácido linolênico	18:3	200

Fonte: Halliwell & Gutteridge, 2000.

tado é a formação de hidroperóxidos diferentes do que se observa na ausência da luz e de sensibilizadores e que por degradação posterior originam aldeídos, álcoois e hidrocarbonetos (Jadhav *et al.*, 1996; Allen & Hamilton, 1983). A velocidade da reação é inibida pelos carotenos (Sims & Fioriti, 1980).

Oxidação enzimática

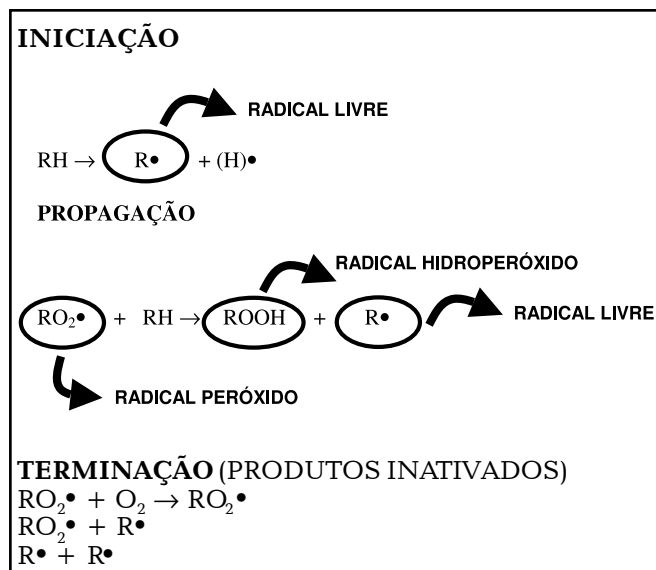
A oxidação lipídica pode ocorrer por catálise enzimática por ação da lipoxigenase. Esta enzima atua sobre os ácidos graxos poliinsaturados (ácidos linoléico, linolênico e seus ésteres), catalisando a adição de oxigênio à cadeia hidrocarbonada poliinsaturada. O resultado é a formação de peróxidos e hidroperóxidos com duplas ligações conjugadas, os quais podem envolver-se em diferentes reações degradativas, semelhantes às observadas para os processos de autoxidação, originando diversos produtos (Halliwell *et al.*, 1993). O processo de catálise enzimática decorre com maior especificidade, em termos de substrato e de produtos finais, do que o processo de autoxidação (Allen & Hamilton, 1983).

Um aspecto importante da atuação da lipoxigenase é o que se relaciona com a sua capacidade para co-oxidar substratos (carotenóides, tocoferóis, clorofila, proteínas, etc.), sendo responsável pela iniciação de novos processos oxidativos (Allen & Hamilton, 1983).

Autoxidação

As reações de degradação do tipo oxidativo se manifestam principalmente por: modificações das características organolépticas, principalmente odor (ranço), cor; mudança ou diminuição da intensidade da fragância; quebra da viscosidade e irritações ao tecido epidérmico (Silva *et al.*, 1999).

Trata-se de um fenômeno puramente químico e bastante complexo, envolvendo reações radiculares capazes de auto-propagação e que dependem do tipo de ação catalítica (temperatura, íons metálicos, radicais livres, pH). No decurso da seqüência reacional, é possível distinguir três etapas de evolução oxidativa (Esquema I): iniciação, propagação e terminação (Coupland & McClements, 1996; Allen & Hamilton, 1993).



Fonte: Coupland & McClements, 1996; Allen & Hamilton, 1993.

ESQUEMA I - Etapas da evolução oxidativa.

Iniciação: a instabilidade de moléculas orgânicas associada a fatores catalisadores leva à formação do 1º radical livre, formado com um átomo de H retirado da molécula de gordura. Os principais catalisadores desta etapa são os íons metálicos, enzimas, meio alcalino, presença de calor ou luz, moléculas com insaturações, disponibilidade de oxigênio para reagir, etc. (Silva *et al.*, 1999).

Propagação: o radical livre é atacado por molécula de O₂, formando o radical livre peróxido. Este radical peróxido ataca nova molécula de gordura, formando hidroperóxido e mais um radical livre, iniciando assim o processo de oxidação em cadeia. Se O₂ disponível for suficiente e nenhum antioxidante for adicionado, esta etapa continuará degradando o produto (Silva *et al.*, 1999).

Terminação: Peróxidos se combinam, formando moléculas mais estáveis. Hidroperóxidos formam várias outras moléculas com funções ácidas, aldeídicas, etc. Nesta etapa, todo material é degradado irreversivelmente, levando à decomposição total do produto e gerando odor rançoso, proveniente das moléculas voláteis formadas (Silva *et al.*, 1999).

Pode-se provocar a etapa de terminação artificialmente, mediante a adição de antioxidante ao sistema. O antioxidante fornecerá hidrogênio ao sistema, que reage com radicais livres e peróxidos formados, evitando que radicais livres ataquem novas moléculas, impedindo, dessa forma, a formação de novos radicais livres (Vieira, 2003).

De acordo com Lachman *et al.* (2001), dentre os fatores que interferem nas reações de oxidação tem-se:

✓ pH: geralmente quanto o pH, mais rápidas as reações de oxidação;

✓ Luz: reações por radicais livres iniciam-se pela luz, especialmente por radiações de onda curta. Como forma de conservar as substâncias sensíveis à oxidação, pode-se utilizar recipientes impermeáveis à luz;

✓ Oxigênio: reações de decomposição oxidativa são desencadeadas em presença de O₂.

Os antioxidantes são substâncias que inibem ou bloqueiam o processo de formação de radicais livres, durante as etapas de iniciação e propagação. Eles devem apresentar um potencial de redução (redox) inferior ao do produto que pretender proteger, ou seja, ele deve se oxidar primeiro que esta substância. A maior proteção dos sistemas sensíveis à oxidação consiste na adição de substâncias que inibem o processo de oxidação (Amazarray & Guterres, 2004; Lachman *et al.*, 2001).

A quebra da cadeia reacional da oxidação lipídica pelos antioxidantes não ocorre segundo um mecanismo simples. Além disso, certos aspectos relativos às interações entre constituintes de meios muito complexos não estão completamente esclarecidos. Logo, em algumas situações o emprego de antioxidantes nas formulações pode se tornar empírico, de tal modo que a garantia da sua eficácia possa ser comprometida (Silva *et al.*, 1999).

De acordo com Vieira (2003), os antioxidantes devem apresentar como características principais:

✓ Serem inertes fisiologicamente;

✓ Serem compatíveis com os outros componentes da formulação;

✓ Serem adicionados antes do início da reação de oxidação. Se adicionados após o início do processo oxidativo, as moléculas do antioxidante são imediatamente destruídas;

✓ Devem ser inodoros;

✓ Devem ser insípidos e incolores.

Quanto à afinidade química, os antioxidantes podem ser classificados em lipofílicos e hidrofílicos. Os antioxidantes lipofílicos são aqueles que apresentam maior afinidade pela fase oleosa, como tocoferóis, ácido nordihidroguaiacoretico (NDGA), butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propila e ésteres do ácido ascórbico. Já os antioxidantes hidrofílicos são aqueles que apresentam maior afinidade pela fase aquosa, como combinações inorgânicas contendo enxofre, combinações orgânicas sulfuradas e ácido ascórbico (Lachman *et al.*, 2001; Brandão, 2000; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

Abaixo segue uma relação das principais substâncias empregadas como antioxidantes, mencionando características próprias, solubilidade e concentração usual (Brandão, 2000; Parfitt, 1999; The Merck Index, 1996; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).

Tocoferóis

Características: conhecidos popularmente como vitamina E; são obtidos dos óleos vegetais; não possuem eficiência muito grande em óleos vegetais altamente insaturados; fisiologicamente os tocoferóis não oferecem nenhum inconveniente.

Solubilidade: solúvel em óleo.

Concentração usual: 0,05-0,075%;

Ácido Nordihidroguaiacoretico (NDGA)

Características: protege eficazmente óleos e gorduras, caracterizando-se por resistir à ação da luz e do calor e por não corar os produtos a que são adicionados, nem passar qualquer cheiro ou sabor.

Solubilidade: insolúvel em água e solúvel em óleo, glicerina e etanol;

Concentração usual: 0,01 - 0,02%.

Butilhidroxitolueno (BHT)

Características: este produto se assemelha ao BHA, é usado para os mesmos fins de estabilização e apresenta ação antimicrobiana.

Solubilidade: insolúvel em água fria e propileno-glicol e muito solúvel em óleos.

Concentração usual: 0,01 - 0,02%.

Butilhidroxianisol (BHA)

Características: é um dos mais utilizados devido à sua alta atividade e por ser inodoro, incolor e estável a temperaturas elevadas. Produto sintético mais eficiente que o BHT.

Solubilidade: pouco solúvel em água, solúvel nos álcoois e nas gorduras.

Concentração usual: 0,05 - 0,02%.

Galato de Propila

Características: pouco utilizado no mercado cosmético, porém é mais eficiente que BHT e BHA na estabilização de óleos vegetais. Pode ser utilizado em conjunto com BHT e BHA para potencialização de suas atividades.

Solubilidade: praticamente insolúvel em água.

Concentração usual: 0,001-0,1%.

Terc-butilhidroquinona

Características: antioxidante sintético mais moderno no mercado mundial e o mais eficiente. Trata-se do antioxidante mais eficiente na maioria dos óleos e gorduras vegetais, incluindo os poliinsaturados.

Solubilidade: solúvel em óleo.

Ácido ascórbico

Características: apresenta bom potencial redox, sendo bom antioxidante. É inócuo fisiologicamente e usado em sinergismo com seus derivados.

Solubilidade: insolúvel em óleos; por isto recorre-se aos seus derivados, principalmente os ésteres, como o palmitato de ascorbila.

Concentração usual: 0,01 - 0,05%.

Sulfitos

Características: pertencem a este grupo: meta e bi-sulfito de potássio, meta e bi-sulfito de sódio, sulfito de sódio e tiosulfato de sódio.

Solubilidade: são solúveis em água e pouco solúveis em álcool.

Concentração usual: 0,01-1,0%.

Ácido cítrico

Características: um agente quelante muito utilizado na proteção dos óleos, devido à sua inocuidade.

Solubilidade: pouco solúvel nos óleos e solúvel em água.

Concentração usual: 0,3 a 2%.

Ácido Etilenodiaminotetracético (EDTA)

Características: atóxico e sinérgico quando adicionado de alfa-tocoferol.

Solubilidade: solúvel em água.

Concentração usual: 0,1%

Combinações inorgânicas contendo enxofre

Características: em solução ácida esses compostos liberam o ácido sulfuroso que é a substância ativa; não podem ser usados em preparações obtidas a quente, pois o ácido sulfuroso é volátil.

Solubilidade: solúvel em água.

Concentração usual: 0,05 a 0,15%.

Compostos orgânicos contendo enxofre

Características: apresentam odor e sabor repugnantes; como exemplos, têm-se ácido tioglicólico, ácido tio-láctico, glutation, cisteína.

Solubilidade: solúvel em água.

Concentração usual: 0,05 a 0,15%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entendimento da formação de radicais livres a partir dos fenômenos de oxidação lipídica é de extrema importância para o esclarecimento do porquê utilizar antioxidantes em formulações farmacêuticas e cosméticas bem como compreender a maneira como estes agem. Entretanto, a adição de antioxidantes nas formulações não é tão simples como se supõe, devendo-se considerar uma série de fatores e características de tais substâncias, como inércia fisiológica, compatibilidade com os outros componentes da formulação, dentre outras. Além disso, é imprescindível a adição dos antioxidantes antes do início das reações de oxidação, haja vista se os mesmos forem adicionados após o início da cascata oxidativa suas moléculas serem imediatamente destruídas.

Se seguidos tais princípios, contribui-se significativamente para a obtenção de produtos farmacêuticos e cosméticos estáveis durante as etapas de produção, envasamento, estocagem, comercialização, distribuição e utilização pelo consumidor, de forma segura e estável.

REFERÊNCIAS

- Allen, J.C.; Hamilton, R.J. Rancidity in foods. London: Applied Science Publishers, 1983.
- Amazarray, C.R.; Guterres, S.S. O uso de antioxidantes como promotores da fotoproteção: uma abordagem científica. Caderno de Farmácia 2004 20(2): 107-117.
- St Angelo, A.J. Lipid oxidation on foods. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1996 36(3): 175-224.
- Brandão, L. Index ABC: ingredientes para a indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. 2.ed. São Paulo: SRC, 2000. 1070p.
- Buchli, L. Radicais livres e antioxidantes. Cosmetics & Toiletries 2002 14(2): 54-57.
- Castera-Rossignol, A.; Bosque, F. Nouvelle approche des antioxydants. Oléagineux Corps gras Lipides (OCL) 1994 1(2): 131-143.
- Cesarini, J.P.; Michel, L.; Maurette, J.M.; Adhoute, H.; Bejot, M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine 2003 19(4): 182-189.
- Coupland, J.N.; McClements, D.J. Lipid oxidation in food emulsions. Trends in Food Science and Technology 1996 7(83): 34-38.
- Dangel, O.G. Anatomia Básica dos Sistemas Orgânicos. São Paulo: Atheneu, 2000.
- Erhart, E.A. Elementos de Anatomia Humana. São Paulo: Atheneu, 1987.
- Frankel, E.N.; Huang, S.W.; Kanner, J.; German, J.B. Interfacial phenomena in the evaluation of antioxidants: bulk oils vs emulsions. J. Agric. Food Chem. 1994 (42): 1054-1059.
- Gartner, L.P.; Hiatt, J.L. Tratado de Histologia em cores. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 3th.ed. New York: Oxford Science Publications, 2000. 936p.
- Halliwell, B.; Murcia, M.A.; Chirico, S.; Aruoma, O.I. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1995 35(1-2): 7-20.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd.ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.
- Jadhav, S.J.; Nimbalkar, S.S.; Kulkarni, A.D.; Madhavi, D.L.; Rajalakshmi, D.; Narasimhan, S. Food antioxidants: technological, toxicological and health perspectives. New York: Marcel Dekker, 1996.
- Lachman, L.; Lieberman, H.A.; Kanig, J.A. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001.
- Leonardi, G.R. Cosmetologia aplicada. São Paulo: Medfarma, 2004.
- Loray, Z. Vitamina C: antioxidante e protetor de colágeno. Revista de Cosmiatria & Estética 1999 7(4): 15-17.
- Maia, A.M.; Velasco De Paola, M.V.; Ribeiro, M. E.; Consiglieri, V.O. A ação das vitaminas antioxidantes em produtos cosméticos. Revista Racine 2001; 64(6): 52-60.
- Nicolletti, M.A.; Orsine, E.M.A.; Bou Chacra, N.A. Sistemas conservantes em formulações cosméticas. Cosmetics & Toiletries 1997 9: 28-32.
- Parfitt, K. Martindale - The Complete Drug Reference. 32nd.ed. Washington: Pharmaceutical Press, 1999.
- Póvoa Filho, H. Antioxidantes. In: Póvoa, H. Radicais Livres: em Patologia Humana. Rio de Janeiro: Imago, 1995, p.211-246.
- Póvoa, L.G.; Póvoa Filho, H. Radicais livres (Generalidade) In: PÓVOA, H. Radicais Livres: em Patologia Humana. Rio de Janeiro: Imago, 1995, p.163-182.
- Quiroga, M.I.; Guillot, C.F. Cosmética Dermatológica Prática. 5.ed. Buenos Aires: Atheneu, 1987.
- Sampaio, S.A.P.; Rivitti, E.A. Dermatologia. 2.ed. Artes Médicas: São Paulo, 2001.
- Silva, F.A. M.; Borges, M.F.M.; Ferreira, M.A. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. Química Nova 1999 22(1): 94-103.
- Sims, R.J.; Fioriti J.A. CRC handbook of food additives. 2nd.ed. Furia: CRC Press, v.2, 1980.
- Spence, A.R. Anatomia Humana Básica. 2.ed. São Paulo: Manole, 1991.
- The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 20nd.ed. New York: Merck Research Laboratories, 1996.
- Vieira, A. A oxidação lipídica e o uso de antioxidantes sintéticos em produtos cosméticos. Cosméticos & Perfumes 2003 (25): 58-63.
- Viglioglia, P.A.; Rubin, J. Cosmiatria II. Buenos Aires: AP Americana de Publicaciones, 1991.
- Youngson, R. Como combater os radicais livres: o programa de saúde dos antioxidantes. Rio de Janeiro: Campus, 1995. 151p.

Endereço para correspondência

Profª. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 - Campus - 14801-902 - Araraquara - SP
E-mail: salgadoh@fcar.unesp.br