

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOSÉ BARTOLOMEU FERREIRA DE MACENA JÚNIOR  
MANOEL LUCAS DA SILVA  
WANESSA PEDRO DE MOURA

**VITAMINA E: ANÁLISE DO POTENCIAL  
ANTIOXIDANTE PARA DESENVOLVIMENTO DE  
COSMÉTICOS**

RECIFE  
2022

**JOSÉ BARTOLOMEU DE MACENA JÚNIOR**

**MANOEL LUCAS DA SILVA**

**WANESSA PEDRO DE MOURA**

**VITAMINA E: ANÁLISE DO POTENCIAL  
ANTIOXIDANTE PARA DESENVOLVIMENTO DE  
COSMÉTICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentando à  
Disciplina TCC do Curso de farmácia do Centro  
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos  
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Ma Lúcia Batista de Oliveira

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

M141v Macena Júnior, José Bartolomeu Ferreira de  
Vitamina E: análise do potencial antioxidante para desenvolvimento de  
cosméticos. / José Bartolomeu Ferreira de Macena Júnior, Manoel Lucas  
da Silva, Wanessa Pedro de Moura . Recife: O Autor, 2022.  
38 p.

Orientador(a): Prof. Ma Lígia Batista de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Estresse oxidativo. 2. Tocoferol. 3. Radicais Livres. 4.  
Envelhecimento cutâneo. I. Silva, Manoel Lucas da. II. Moura, Wanessa  
Pedro de Moura. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedico esse TCC a Professora Ligia Batista de Oliveira, por ter nos guiado e servido de exemplo como pessoa e como profissional que desejamos ser.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos os nossos anos de estudos.

Somos gratos a nossa família por sempre nos incentivarem e acreditarem que seríamos capazes de superar os obstáculos que a vida nos apresentou.

Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o nosso aprendizado.

Às pessoas com as quais convivemos ao longo desses anos de curso, que incentivaram e que certamente tiveram impacto na nossa formação acadêmica.

## RESUMO

O interesse em cosméticos de uso tópico se intensificou nos últimos anos. Com o avanço da tecnologia, é possível incorporar aos cosméticos, ativos que possam prevenir, ou mesmo, retardar os danos causados a pele dos indivíduos que estão expostos a diversas condições do ambiente, como: raios UVA e UVB. O resultado dessa exposição produz uma série de fatores, como a produção exagerada de radicais livres, ocasionando um estresse oxidativo. O estresse oxidativo é uma condição biológica capaz de gerar danos ao organismo, além de estar associado a danos ao DNA e envelhecimento da pele. Sabendo que o estresse oxidativo da origem a processos que podem culminar no desenvolvimento de câncer de pele, torna-se necessário desenvolver estudos que permitam expandir a compreensão da ação de moléculas antioxidante. Com base nisso, a atividade antioxidante da vitamina E tem despertado interesses de pesquisadores frente a sua incorporação em cosméticos, com o objetivo de tratar distúrbios que acometem a pele. Os estudos realizados com a vitamina “E” evidenciaram a ação deste grupo de compostos que possuem a capacidade de anular os efeitos de espécies reativas, além de reparar os danos causados as estruturas celulares e ao DNA. Em virtude disso, o presente trabalho visa elucidar os mecanismos antioxidantes da vitamina E, buscando determinar os benefícios trazidos por essa molécula na saúde da pele, sendo possível compreender sua estrutura e seu mecanismo de ação. Além disso, busca-se estudar a aplicabilidade da vitamina E no desenvolvimento das diferentes formas farmacêuticas de uso tópico, objetivando a diminuição da exposição cutânea ao estresse oxidativo. Para isso comparamos resultados, disponibilizados por artigos diversos, de ensaios experimentais dos últimos 8 anos que utilizam o tocoferol como princípio ativo, objetivando o combate ao estresse oxidativo e danos ao DNA além de avaliarem sua aplicabilidade em uso cosmético. Desta forma, foi possível compreender os benefícios do uso tópico da vitamina E no tratamento dos diversos danos causados pelo estresse oxidativo, como o envelhecimento, demonstrando resultados significativos e aceitáveis aos indivíduos testados em ensaios expostos nos estudos utilizados como base.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; Tocoferol; Radicais livres; Envelhecimento cutâneo.

## ABSTRACT

Interest in topical cosmetics has intensified in recent years. With the advancement of technology, it is possible to incorporate into cosmetics, actives that can prevent, or even delay, the damage caused to the skin of individuals who are exposed to various environmental conditions, such as: UVA and UVB rays. The result of this exposure produces a series of factors, such as the exaggerated production of free radicals, causing oxidative stress. Oxidative stress is a biological condition capable of causing damage to the body, in addition to being associated with DNA damage and skin aging. Knowing that oxidative stress gives rise to processes that can culminate in the development of skin cancer, it is necessary to develop studies that allow expanding the understanding of the action of antioxidant molecules. Based on this, the antioxidant activity of vitamin E has aroused the interest of researchers regarding its incorporation into cosmetics, with the aim of treating disorders that affect the skin. Studies carried out with vitamin "E" showed the action of this group of compounds that have the ability to nullify the effects of reactive species, in addition to repairing the damage caused to cellular structures and DNA. As a result, the present work aims to elucidate the antioxidant mechanisms of vitamin E, seeking to determine the benefits brought by this molecule on skin health, making it possible to understand its structure and mechanism of action. In addition, we seek to study the applicability of vitamin E in the development of different pharmaceutical forms for topical use, aiming at reducing skin exposure to oxidative stress. For this, we compare results, made available by several articles, from experimental tests of the last 8 years that use tocopherol as an active ingredient, aiming to combat oxidative stress and DNA damage, in addition to evaluating its applicability in cosmetic use. In this way, it was possible to understand the benefits of topical use of vitamin E in the treatment of various damages caused by oxidative stress, such as aging, demonstrating significant and acceptable results for individuals tested in tests exposed in the studies used as a basis.

Keywords: Oxidative stress; Tocopherol; Free radicals; Skin aging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Equilíbrio entre produção de espécies reativas de oxigênio e sistema antioxidante .....	15
Figura 2 - Estrutura Química do Tocoferol e Tocotrienol.....	17
Figura 3 – Mecanismo de ação do $\alpha$ -tocoferol .....	18
Figura 4 – Mecanismo de regeneração do $\alpha$ -tocoferol.....	18
Figura 5 – Duas das principais lesões do DNA por radiação UV.....	22
Figura 6 – Porcentagem média de redução de danos ao DNA em amostra pré-tratadas com tocoferol .....	23
Figura 7 – Concentração de espécies reativas tratadas previamente com vitamina E .....	23
Figura 8 – Porcentagem média de redução de danos ao DNA em amostra tratadas após exposição UVAI com tocoferol .....	24
Figura 9 – Concentração de espécies reativas após exposição.....	24
Figura 10 – Atividade antioxidante do ácido elágico, ácido ascórbico, BHA, BHT e alfa-tocoferol segundo determinado pelo método tiocianato.....	26
Figura 11 – Determinação do potencial redutor do $Fe^{2+}$ do ácido elágico, ácido ascórbico, BHA, BHT e alfa-tocoferol em diferentes concentrações .....	26
Figura 12 – Determinação da atividade quelante dos íons ferrosos ( $Fe^{2+}$ ) dos antioxidantes .....	27
Figura 13 – Avaliação do escore de gravidade das lesões nos antebraços após tratamento.....	28
Figura 14 – Ilustração do processo do ensaio <i>in vitro</i> .....	30

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
2.1. OBJETIVO GERAL. ....	9
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
3.1. O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO E SUAS CAUSAS. ....	10
3.2. MECANISMOS DE GERAÇÃO DE RADICAIS LIVRES. ....	11
3.3. ESTRESSE OXIDATIVO E A PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA.....	13
3.3. SISTEMA DE DEFESA.....	15
3.4. ISÔMEROS DA VITAMINA E.....	16
3.4.1. Mecanismo de ação do $\alpha$ -tocoferol.....	18
<b>4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>19</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO.

A busca por cosméticos com atividade antioxidante, fotoprotetora e antienvhecimento tem aumentado cada vez mais, ao passo que a ciência avança, proporcionando novas tecnologias às formas farmacêuticas de uso tópico, objetivando um melhor cuidado com a pele e prevenindo danos que comprometam a saúde e integridade da pele. Com base nisso, é possível incrementar nas formulações dos cosméticos vitaminas com potencial poder antioxidante, dentre as vitaminas utilizadas com atividade redutora de radicais livres, pode-se citar, a vitamina E (STADNICK, 2019).

Com base na sua vasta utilização em variadas formas farmacêuticas, a vitamina E tem sido incorporada em cosméticos com o objetivo de acrescentar à forma farmacêutica, um potencial antioxidante, capaz de reduzir os níveis de moléculas reativas e impedir danos à membrana celular (STADNICK, 2019).

A produção de radicais livres é um processo fisiológico que tem por finalidade gerar ATP (Adenosina trifosfato), ativar genes e atuar nos mecanismos de defesa naturais, enquanto houver um processo de infecção. Entretanto, quando em excesso, podem gerar danos oxidativos. Devido a essa produção descontrolada de moléculas reativas, um desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes é causado, gerando o estresse oxidativo (BARBOSA *et al.*, 2010).

Essas espécies reativas tendem a interagir com as células e tecidos de forma deletéria, ocasionando uma possível perda de função e desequilíbrio homeostático. O estresse oxidativo aparenta estar ligado a inúmeros impactos negativos na vida das pessoas, como por exemplo, o envelhecimento e o câncer de pele. (BARBOSA *et al.*, 2010).

Desta forma, o envelhecimento cutâneo é um processo gradual, natural e inevitável, podendo ser potencializado pelo contato com os radicais livres gerados em excesso, esse contato ocasiona a diminuição da produção do colágeno e intensifica a sua degradação, acarretando em perda da função celular. A perda da função celular, por sua vez, desencadeia uma série de fatores, tais como: atrofia cutânea, desorganização estrutural da derme e um achatamento na junção dermo-epidérmica, levando a uma pele mais fina com a capacidade de renovação limitada (VASCONCELOS *et al.*, 2020).

Diante da problemática abordada, faz-se necessário estudar os mecanismos de defesa contra os radicais livres. Os mecanismos de defesa abordados são baseados na utilização de estruturas moleculares antioxidantes na prevenção da produção dos radicais livres. Tais estruturas presentes nas células impedem a ação dos pró-oxidantes, bem como, podem atuar na reparação estrutural das células afetadas (BARBOSA *et al.*, 2010).

Sendo assim, a utilização de vitaminas com ação antioxidantes é bastante evidente na indústria dos cosméticos, com o objetivo de combater o estresse oxidativo e as suas consequências. Dentre as vitaminas utilizadas destaca-se a vitamina E, um nutriente natural e de origem vegetal. É composta por um grupo de oito compostos lipossolúveis divididos como tocoferóis ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ) e tocotrienóis ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ). Os isômeros possuem ação similares ou específicas, o isômero  $\beta$ -tocoferol é a forma que apresenta maior poder antioxidante, porém, devido à escassez do ativo no mercado, a molécula  $\alpha$ -tocoferol é a de maior utilização para fins cosméticos (SCOTTI, 2007).

Tendo em vista a importância dos antioxidantes bem como a necessidade de se obter cosméticos com potencial antioxidante cada vez mais eficaz, esse trabalho de revisão foi desenvolvido para analisar, através de estudos, a relação vitamina “E” frente ao envelhecimento cutâneo causado pelo estresse oxidativo. Nos permitindo assim, avaliar o poder antioxidante da molécula e seus benefícios quando incorporada em formulações farmacêuticas de uso tópico.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1. OBJETIVO GERAL.**

Elucidar através de revisão bibliográfica a atividade antioxidante da vitamina E em cosméticos de uso tópico.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Revisar a relação entre radicais livres e processo de envelhecimento celular.
- Compreender a resposta do tocoferol como substância antioxidante.
- Discorrer sobre a capacidade de minimizar e reparar danos a estrutura do DNA.
- Expor os benefícios da incorporação da vitamina E em cosméticos

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO.

#### 3.1. O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO E SUAS CAUSAS.

A tempos o ser humano se questiona sobre o que leva o corpo ao envelhecimento, e utiliza de todos os métodos científicos e tecnológicos disponíveis para obter o conhecimento referente a esse processo biológico. O objetivo desse esforço que transpassa gerações é retardar os efeitos negativos que o corpo sofre ao longo da vida. Afinal o envelhecimento é definido cientificamente como um fenômeno biológico de teor deletério, descrito como “senescência” (CIOSAK *et al.*, 2011).

Este processo á nível celular está diretamente relacionado a fatores que afetam o corpo com o decorrer do tempo, ocasionando mudanças específicas. Tais fatores podem ter origens diversas, como: patologias desenvolvidas durante o tempo ou simplesmente exposições biológicas sofridas pelo indivíduo de acordo com o seu estilo de vida. Exposição à radiação UV, ingestão de álcool, tabagismo e dietas hiper energéticas, são exemplos de hábitos que não trazem malefícios imediatos, mas que com o passar do tempo acumulam danos as estruturas celulares promovendo declínio funcional ao organismo (GAVA; ZANONI, 2005).

Várias teorias foram postuladas na tentativa de determinar o fator que causa o envelhecimento celular, como a Teoria dos radicais livres, genética do envelhecimento, imunológica e também a telomérica. Essas teorias em sua grande maioria apontam como causa, as modificações a nível molecular das estruturas genéticas da célula (GAVA; ZANONI, 2005; TEIXEIRA; GUARLENTO, 2010).

Acredita-se que o dano causado pela exposição a agentes nocivos possa passar pelo sistema de defesa do organismo, culminando em mutações gênicas. Essas mutações, quando não reparadas, predispõe a erro a produção de moléculas enzimáticas afetando sua capacidade funcional, além disso, estas células perpetuam o erro para as próximas, tornando acumulativas essas alterações. As células podem sofrer diferentes tipos de alterações, resultando em morte celular. Desta forma, esse processo induz a replicação de novas células na tentativa de reparar o tecido lesado. Essa tentativa eleva o número de replicações, que a cada vez que ocorre, causa o encurtamento dos telômeros das células somáticas, sendo esta estrutura

reconhecida como a responsável por limitar o número de possíveis replicações (GAVA; ZANONI, 2005; TEIXEIRA; GUARLENTO, 2010).

### 3.2. MECANISMOS DE GERAÇÃO DE RADICAIS LIVRES.

Com o decorrer da vida, o organismo humano se depara com inúmeras substâncias nocivas com capacidade de causar dano às estruturas celulares, dentre estas há um grupo de moléculas denominadas “radicais livres”. Estas espécies reativas possuem uma enorme capacidade deletéria com poder de causar reações em cadeia que culminam em danos às vezes irreversíveis às células. O termo radical livre refere-se a agentes patogênicos deletérios que possuem um número ímpar de elétrons na última camada eletrônica que os tornam altamente reativos. (VASCONCELOS *et al.*, 2014).

Entretanto apesar de nocivas, estas espécies são comuns no organismo e participam de inúmeros processos metabólicos essenciais ao corpo humano. Mediação como sinalizador no processo de angiogênese, ativação do sistema imune e metabolismo de desintoxicação são alguns dos usos de radicais livres pelo organismo. Isto demonstra a importância da existência de tais espécies para um perfeito funcionamento biológico, porém ainda assim não retira a sua periculosidade. Essa situação é controlada pelo sistema imune que age inibindo o excesso e reparando os danos causados pelos radicais livres (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Os radicais livres são produzidos naturalmente pelas mitocôndrias, membrana ou pelo citoplasma, desempenhando funções metabólicas e atuando no sistema imunológico. Essa geração de espécies reativas interna é definida como geração endógena, onde o próprio corpo dá origem a tais estruturas. Entretanto, no cotidiano os indivíduos são expostos a fatores externos que contribuem para a formação dessas moléculas instáveis, sendo estes reconhecidos como fatores exógenos (MARTELLI; NUNES; 2014).

A respiração celular é o processo responsável pela maior quantidade de geração de radicais livres em organismos eucariontes através da metabolização do oxigênio. Estimase que uma parcela de 85% a 90% de todo o oxigênio que respiramos sejam metabolizados pela mitocôndria, e de 10% a 15% são destinados a processos enzimáticos celulares. Entretanto, uma pequena parcela dá origem a metabolitos reativos através da fuga de elétrons nas cadeias transportadoras da

mitocôndria, sendo o superóxido o ânion mais gerado (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O sistema imunológico, além de ser responsável pelo controle da expressão dessas substâncias danosas, as utiliza em prol da homeostase biológica. A geração de moléculas instáveis está relacionada à ativação de células fagocitárias, (monócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos) no combate a bactérias e outros micro-organismos patológicos. Isso demonstra a necessidade da manutenção do equilíbrio e da existência dos ERO's no combate de infecções oportunistas (RIBAS *et al.*, 2020; CAVALLI; SANTOS, 2015).

As fontes exógenas de espécies reativas estão ligadas ao hábito de vida do indivíduo e ao meio em que vive, tornando sua estrutura biológica vulnerável a danos. A respiração apesar de ser altamente relevante para a produção endógena de ERO's, torna o trato respiratório sujeito à ação de diversos poluentes além de estar exposto diretamente à ação do oxigênio. Esse cenário agravasse quando relacionado ao tabagismo, pois há diversas substâncias oxidantes constituintes da fumaça do cigarro que possuem alto poder deletério. Vários estudos relacionam os danos oxidativos da fumaça do cigarro ao desenvolvimento de diversas patologias degenerativas, em sua grande maioria pulmonares e cardiovasculares que indicam serem o ponto de partida para possíveis doenças oncológicas (VASCONCELOS *et al.*, 2014).

Outro fator exógeno importante na geração de radicais livres que está atrelado à rotina diária é a exposição da pele à radiação ultravioleta. Essa faixa de radiação em específico abrange faixas de ondas curtas entre 200nm a 400nm com alto poder energético, submetendo a pele a reações fotoquímicas em sua estrutura biológica. Esta incidência constante torna a epiderme vulnerável a reações químicas e morfológicas que causam danos diretos a estruturas celulares, possuindo a capacidade de afetar diretamente o ácido desoxirribonucleico (DNA) (SGARDI; CARMO; ROSA, 2012).

Além disso, outra ação principal da exposição à radiação UV é a geração de radicais livres responsáveis pelo processo de peroxidação lipídica, essa ação na ausência de substâncias antioxidantes como a vitamina E permite a ligação destes radicais às estruturas lipídicas. Desta forma, além de sofrerem ações deletérias provenientes desse processo, produzem metabolitos com maior poder reativo, criando assim uma cascata de eventos com capacidade de causar danos

consideráveis a célula, podendo levar a morte celular (SGARDI; CARMO; ROSA, 2012).

### 3.3. ESTRESSE OXIDATIVO E A PEROXIDAÇÃO LIPIDICA.

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a capacidade de defesa dos sistemas antioxidantes, e a geração de compostos oxidantes. (JAQUETO *et al.*, 2016). A consequência disto é a indução de danos celulares, causados pelo aumento da formação de radicais livres ou pela demora de sua remoção. O objetivo primordial do sistema de defesa antioxidante é fazer com que o processo oxidativo esteja em conformidade com os limites fisiológicos, para que se evite a propagação dos danos oxidativos, que possam gerar danos sistêmicos irreversíveis (BARBOSA *et al.* 2010).

Tal sistema de defesa inclui a capacidade de remoção do superóxido, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico, para que seja evitada a formação de hidroxila e do peroxinitrito. Esse estresse ocorre tanto por agentes exógenos, quanto os endógenos, e uma das consequências envolvem a indução de espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e as espécies reativas de oxigênio (EROs) (FORMAN; ZHANG, 2021).

Tanto o ( $O_2^-$ ) como o ( $H_2O_2$ ) possuem a capacidade de produzirem mais compostos oxidantes, ambas as moléculas são encontradas nas espécies reativas de oxigênio (EROs). O peróxido de hidrogênio, ao reagir com o ferro ( $Fe^{2+}$ ), produz o radical hidroxila (OH), o mesmo trata-se de um oxidante que possui a capacidade de reagir rapidamente com outras moléculas que estejam ao seu redor, resultando em danos celulares. O acometimento de moléculas biológicas pela ação dos radicais livres, contribuirá para a formação de algumas patologias, como o câncer, ou com a progressão de doenças já existentes como a hipertensão e o Alzheimer (FORMAN; ZHANG, 2021).

Apesar de inúmeras complicações, as espécies reativas de oxigênio podem proporcionar alguns benefícios, tais quais levar a morte celular programada tipo II (Autofagia) citotóxica e citoprotetora. Com isso é possível que ocorra a destruição de células malignas específicas (QUINTANILHA; HUF, 2019).

O dano causado ao DNA poderá levar a modificações nas suas bases, desencadeando uma possível mutação, e/ou oncogênese. Ao se tratar de uma enzima, sua atividade será alterada ou comprometida. Caso haja a oxidação dos

lipídios dentro da corrente sanguínea, podem trazer problemas nas paredes das artérias e veias (BARREIROS; DAVID, J. M.; DAVID, J. P., 2006).

Quando dessas moléculas biológicas são oxidadas, em razão do excesso de radicais livres, ocorre a formação de metabólitos específicos, através destes é possível quantificar e identificar marcadores do estresse oxidativo (BARBOSA *et al.* 2010).

Segundo França e colaboradores (2011) a peroxidação lipídica PL é um dos marcadores mais utilizados. A PL é resultante de danos ocasionados pelo estresse oxidativo, pois a presença de radicais livres leva a alterações significativas, tanto na estrutura, quanto na permeabilidade e fluidez das membranas celulares. Essas alterações interferem no funcionamento das membranas, podendo formar produtos citotóxicos que poderiam levar a lise celular, Assim como na perda da seletividade. Tais interferências podem se relacionar aos mecanismos de envelhecimento (ARAÚJO *et al.*, 2016). Para a investigação de do estresse oxidativo, é utilizado o biomarcador malondialdeído (MDA). O MDA trata-se de um produto secundário, proveniente da peroxidação lipídica (NASCIMENTO, 2013).

A lipoperoxidação trata-se de uma reação em cadeia, onde há 3 etapas: iniciação, propagação e terminação. Na etapa de iniciação haverá o sequestro do átomo de H, do ácido graxo poli-insaturado da membrana através do radical hidroxila. Na etapa de propagação, o radical formado após o ataque da OH, reagirá com o O<sup>2</sup>, formando o radical peroxila (RO<sub>2</sub> •) o mesmo irá atacar outro átomo de hidrogênio, formando mais um radical lipídico. Por fim, na etapa de terminação, os radicais livres se juntam, formando assim um composto estável (SILVA; GONÇALVES, 2010).

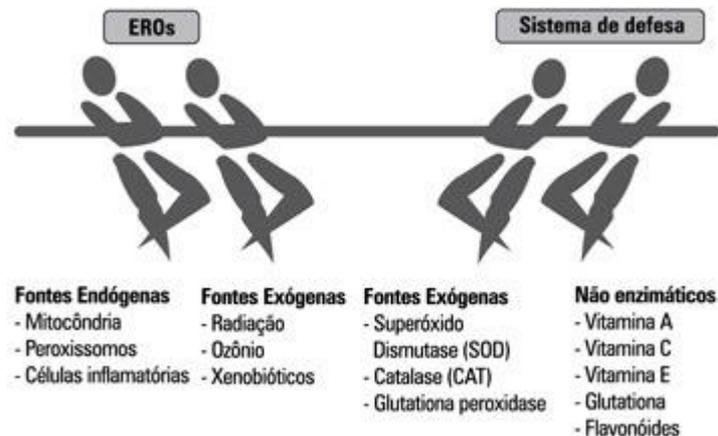
O tocoferol possui a capacidade de atuar na etapa de propagação da PL sendo capaz de inibir esse processo, pois a ação antioxidante da mesma intercepta o radical peroxila, o impedindo de atacar outro átomo de Hidrogênio (VASCONCELOS *et al.*, 2007). Isso ocorre devido a propriedade lipofílica do tocoferol, encontrando-se no interior das membranas plasmáticas (SILVA; GONÇALVES, 2010).

A vitamina E também auxilia na regulação e sinalização da bioatividade dos lipídios da membrana. Assim como auxilia na manutenção da integridade dos ácidos graxos poli-insaturados (FORMAN, 2021)

### 3.3. SISTEMA DE DEFESA.

O sistema imune é o responsável por gerenciar o equilíbrio entre a ação oxidante e antioxidante do meio (figura 1), garantindo sua homeostase e perfeito funcionamento biológico. Para chegar neste resultado o mesmo segue duas vertentes de combate as substancias pró-oxidantes. A primeira é reconhecida como sistema de defesa enzimático, sendo constituída por agentes capazes de inibir as espécies reativas causando sua inativação, esses agentes agem como detoxificantes evitando possíveis lesões futuras. A segunda vertente é o sistema de defesa não enzimático, constituído por agentes de grande maioria derivados da dieta, estes têm como função reparar os danos causados as estruturas celulares. Os reagentes enzimáticos e não enzimáticos possuem ação intracelular, com exceção da vitamina E possuindo efeito sistêmico (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; VASCONCELOS *et al.*, 2014).

**Figura 1** - Equilíbrio entre produção de espécies reativas de oxigênio e sistema antioxidante.



**Fonte:** Silva; Jasiulionis, 2014.

O sistema de defesa enzimático é constituído por agentes inibitórios, estes agem diretamente inativando os radicais livres. Fazem parte deste grupo o superóxido-dismutase (SOD), catalase e glutaciona-peroxidase (GSH-Px), sendo estas substancias produzidas pelo próprio corpo (SILVA, C. T. DA; JASIULIONIS, M. G., 2014). A Super oxido dismutase tem maior concentração no tecido pulmonar, possuindo um poder de dismutação dez mil vezes mais forte que a própria dismutação química. É uma das principais responsáveis pela inativação do superóxido de hidrogênio sendo este um dos pró-oxidantes com maior poder deletério existente. A catalase é outra enzima responsável pela inativação do

superóxido de hidrogênio normalmente encontrada no sangue, medula óssea, rins e fígado. diferente da SOD tem sua maior expressão quando a concentração do superóxido esta alta. Estudos relacionam a baixa quantidade de catalase no tecido pulmonar a problemas oncológicos indicando sua função protetora (JÚNIOR *et al.* 2005). A glutathione peroxidase também apresenta proteção contra o estresse oxidativo através de reações que transformam o superóxido em água (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O Sistema não enzimático é constituído por moléculas que em sua grande maioria são adquiridas da dieta. fazem parte deste grupo vitaminas e minerais, como vitaminas A, C, E, carotenoides, flavonoides, ferro, selênio, enzimas e ácidos graxos poli-insaturados (BARBOSA *et al.*, 2010)

Estes reagentes possuem a capacidade de minimizar os efeitos antioxidantes através de interações diretas e indiretas. Na forma direta estas estruturas doam elétrons para as espécies reativas neutralizando-as prevenindo ataques a alvos biológicos. E indiretamente possuem a capacidade de retirar metais de transição através do processo de quelação permitindo sua excreção. Estes metais possuem grande importância pois possuem o poder de aumentar em até 10.000 vezes o poder pró oxidante de uma espécie reativa, como acontece no caso do peróxido de hidrogênio na presença de íons de ferro (HIRATA; SATO; SANTOS, 2004).

O Uso dessas substancias conjuntamente tem demonstrados resultados positivos devido a algumas características sinérgicas. Um exemplo desta sinergia é a associação de ácido ascórbico com o  $\gamma$ -tocoferol, onde o ácido ascórbico reativa o tocoferol após a doação de seus elétrons, restaurando sua capacidade antioxidante (SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

### 3.4. ISÔMEROS DA VITAMINA E.

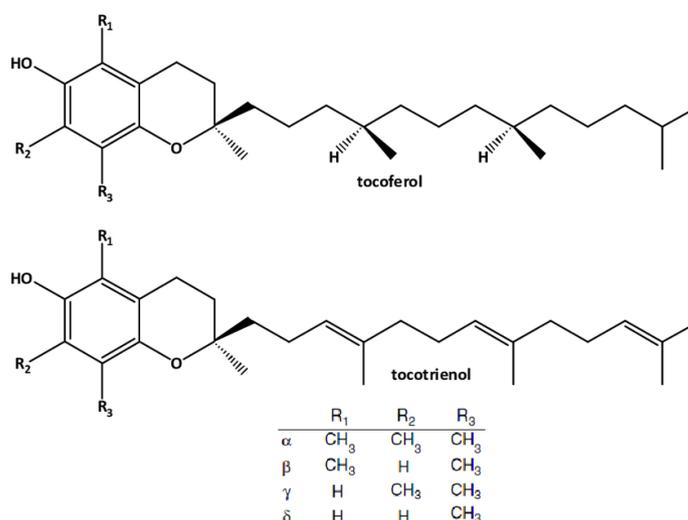
A vitamina E é um nutriente lipossolúvel de origem vegetal, podendo ser encontrado em alimentos como gérmen de trigo, vegetais verde-escuro e sementes oleaginosas. Além disso, apesar da sua principal fonte ser de origem vegetal, a vitamina E também pode ser encontrada em origem animal, como ovo e fígado (PEDROSA, 2009).

É constituído por 8 isômeros que tem como principal função sua propriedade antioxidante, com o objetivo de proteger e impedir danos a membrana celular. Sua

estrutura química (figura 2) é composta por um anel aromático substituído e uma longa cadeia lateral hidrocarbônica, a posição do grupamento metila nos isômeros determina a atividade antioxidante da molécula, diferenciando uma molécula da outra (GUIMARÃES, 2010).

Os isômeros podem ser divididos entre tocoferóis ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ) e tocotrienóis ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ) sendo o mais potente antioxidante o  $\beta$ -tocoferol. Entretanto, a quantidade dessa molécula é extremamente reduzida no mercado para a aplicabilidade em cosméticos, sendo o mais comumente utilizado o  $\alpha$ -tocoferol (RAMALHO; JORGE, 2006).

**Figura 2** - Estrutura Química do Tocoferol e Tocotrienol



**Fonte:** Ramalho; Jorge, 2006.

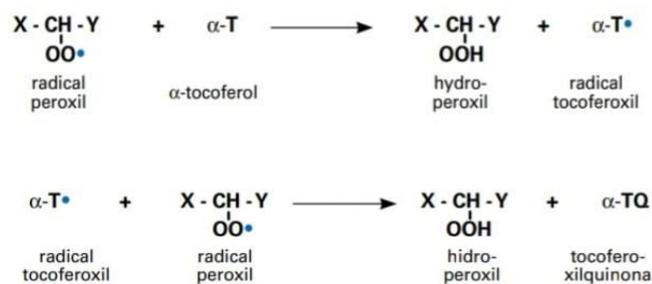
A função antioxidante da vitamina E é importante para proteger os ácidos graxos poliinsaturados nas membranas das células da peroxidação lipídica, desta mesma forma, protege as células sanguíneas da hemólise (PEDROSA, 2009).

Compostos como  $\alpha$ -tocoferol-quinona e  $\alpha$ -tocoferol-succinato podem ser obtidos com a vantagem de aumentar a estabilidade do tocoferol. Durante o processo de metabolização, esses compostos serão biotransformados no fígado, elevando a biodisponibilidade do  $\alpha$ -tocoferol (RAMALHO; JORGE, 2006).

### 3.4.1. Mecanismo de ação do $\alpha$ -tocoferol.

O mecanismo de ação do alfa-tocoferol (figura 3) tem como objetivo neutralizar espécies reativas, impedindo a ocorrência de danos nos ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares. O processo inicia-se com a ligação do alfa-tocoferol com os radicais peroxil, resultando no impedimento da propagação de novos radicais livres. Entretanto, o radical tocoferoxil formado da ligação entre o alfa-tocoferol com o radical peroxil é instável, fazendo-se necessário uma nova ligação com outro radical peroxil (GREGORIO, 2010).

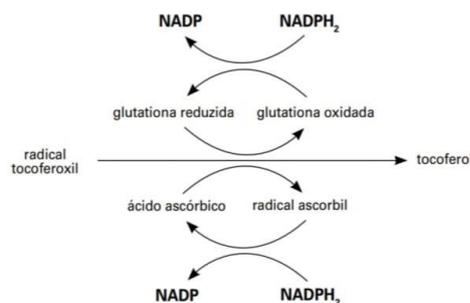
**Figura 3** – Mecanismo de ação do  $\alpha$ -tocoferol.



**Fonte:** Aditivos e ingredientes (revista digital, 2015).

Na presença de outros antioxidantes, como ácido ascórbico ou glutathiona (GSH), o alfa tocoferol é regenerado (figura 4), estando livre novamente para atuar neutralizando radicais livres. Essa característica faz com que o alfa-tocoferol seja um antioxidante ainda mais potente, pois assim, quando administrado com outros antioxidantes, é capaz de se regenerar e atuar no organismo por um período maior (GREGORIO, 2010).

**Figura 4** - Mecanismo de regeneração do  $\alpha$ -tocoferol



**Fonte:** Aditivos e ingredientes (revista digital, 2015)

#### 4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.

Os dados apresentados nesse estudo foram realizados através de revisão da literatura, artigos, teses e dissertações nacionais e internacionais. Para a pesquisa dos resultados e discussões sobre o tema, foram utilizados artigos entre os anos de 2014 a 2022. Ainda sobre os resultados e discussões foram utilizados dados de artigos nos quais dispuseram dados diversos tipos de ensaios experimentais *in vitro*, ensaios clínicos randomizados e fatoriais. Ensaios realizados com base em 13 cosméticos que possuíam potencial no tratamento cutâneo, assim como outros estudos. Sendo possível extrair de maneira confiável as informações necessárias para a análise dos resultados dos expressos.

Além disso, para um melhor embasamento, foram utilizados como critério de escolha os trabalhos que continham riquezas de detalhes, possibilitando um estudo mais aprofundado e preciso sobre o tema.

Realizou-se leituras de artigos científicos, artigos acadêmicos, através dos bancos de dados da Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), national library of medicine (PUBMED), Scholar Google (Google Acadêmico) e órgãos regulamentadores, capazes de retratar o desenvolvimento de cosméticos com ação antioxidante, assim como a forma de ação desses antioxidantes e segurança. Os estudos foram iniciados no primeiro semestre de 2022, utilizando as seguintes palavras chaves: Estresse oxidativo, tocoferol e radicais livres.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Para a construção destes resultados e discussões, foram obtidos 8 artigos a partir dos indexadores utilizados na plataforma de dados eletrônicos PubMed. Estes resultados geraram um Data-base contendo artigos e revisões, com intervalo de tempo (time span) entre os anos de 2014 - 2021.

**Quadro 1.** Informações relacionadas sobre os artigos revisados baseados em evidências científicas acerca da atividade antioxidante da vitamina E

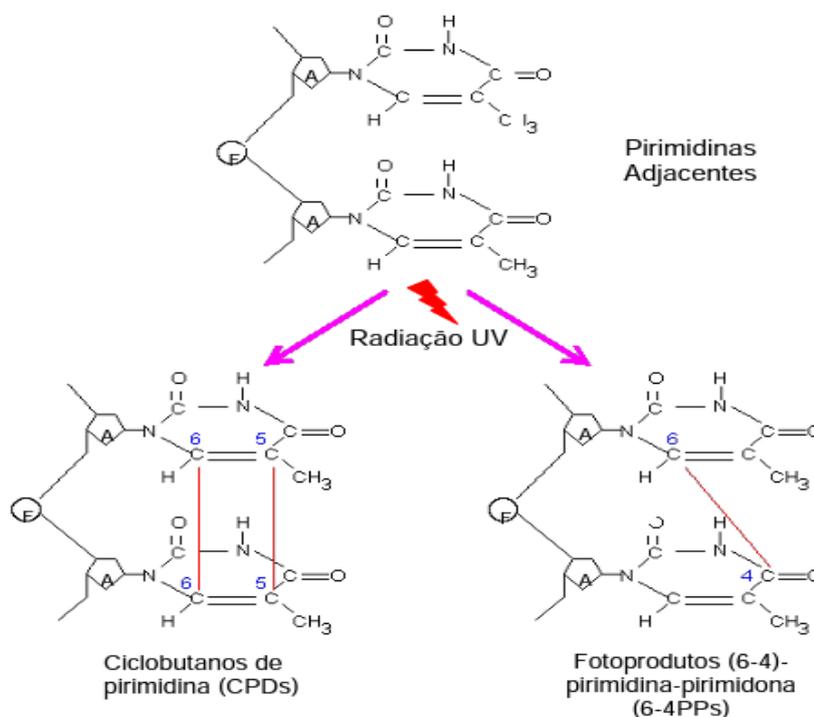
Autor/Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
KILIC; YEŞİLOĞLU; BAYRAK, 2014.  Spectroscopic studies on the antioxidant activity of ellagic acid.	Ensaio experimental <i>in vitro</i> utilizando o ácido elágico em comparação com antioxidantes como alfa-tocoferol, vitamina c, BHA E BHT.	O estudo visa determinar a capacidade antioxidante do ácido elágico, utilizando métodos espectroscópicos.	Com os resultados obtidos ao final do experimento, pode-se perceber atividade antioxidante efetiva do ácido elágico, quando comparado com outros antioxidantes como o alfa-tocoferol.
GRAMMENANDI <i>et al.</i> , 2016.  Low-Molecular-Weight Hydrophilic and Lipophilic Antioxidants in Nonmelanoma Skin Carcinomas and Adjacent Normal-Looking Skin.	Ensaio clínico realizado com pacientes de 30 a 89 anos, onde o foco eram os pacientes > 60, utilizando-se formulações com ativo e placebo.	Determinar as concentrações hidrofílicas e lipofílicas dos antioxidantes de baixo peso molecular com o intuito de entender seu papel frente ao carcinoma não melanoma.	O estudo determinou a eficácia da vitamina E, perante o ambiente hostil desenvolvido pelo carcinoma não melanoma.
DELINASIOS <i>et al.</i> , 2018. Vitamin E inhibits the UVA1 induction of "light" and "dark" cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes.	Ensaio experimental <i>in vitro</i> , incubação de queratinócitos com alfa tocoferol submetidos a exposição de radiação UVA1.	Avaliar os efeitos da utilização da vitamina E, no dano ao DNA de queratinócitos expostos a radiação UVA1 <i>in vitro</i> .	Verificou-se o efeito positivo significativo no combate as lesões no DNA, através do tratamento <i>in vitro</i> de queratinócitos pré e pós radiação UVA1 (340nm~400nm), além disso obteve-se uma redução na quantidade de espécies oxidantes em comparação com o controle. Entretanto, não fora observado diminuição de espécies reativas em células tratadas não irradiadas com Radiação UV.
SOUZA, 2018. Avaliação de toxicidade <i>in vitro</i> e hidratação cutânea <i>in vivo</i> de emulsão cosmética contendo óleo de mauritia flexuosa l.	Ensaio realizado utilizando o óleo buriti em uma concentração de 5%.	Avaliar potencial irritativo e aceitabilidade de emulsão hidratante contendo óleo fixo dos frutos do buriti (Mauritia flexuosa L.).	Após análise do óleo de buriti, foi possível observar o índice de irritabilidade, no qual demonstrou resultados baixos, Apesar de não apresentar melhora significativa em relação a hidratação.
BUTT, <i>et al.</i> , 2019.	Ensaio <i>in vitro</i> experimental	Analisar o comportamento dos	Observou-se que o pré-tratamento com a vitamina E

<p>Vitamin E preconditioning alleviates <i>in vitro</i> thermal stress in cultured human epidermal keratinocytes.</p>	<p>utilizando queratinócitos humanos previamente tratados com vitamina E.</p>	<p>queratinócitos epidérmicos após pré-tratamento com vitamina E, a fim de aumentar sua taxa de sobrevivência e capacidade terapêutica em microambiente oxidativo induzida por estresse térmico <i>in vitro</i>.</p>	<p>tem a capacidade de proteger os queratinócitos humanos do estresse oxidativo induzido pelo calor, sendo indicado para a utilização clínica.</p>
<p>STADNICK, 2019.  estudo dos ativos cosméticos vegetais de uso profissional utilizados no envelhecimento facial.</p>	<p>Ensaio realizado com base em 13 cosméticos com potencial de tratar o envelhecimento cutâneo.</p>	<p>Analisar os ativos vegetais presentes em formulações tópicas para o envelhecimento cutâneo.</p>	<p>O estudo observou resultados de 77 ativos de origem vegetal presente em 13 cosméticos distintos. Os dados concluem que a vitamina E se destaca para atividades antioxidantes, prevenindo o envelhecimento da pele.</p>
<p>ALVARES, 2020.  Filtro solar versus filtro solar contendo fotoliase e antioxidantes única contendo tratamento da queratose e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado e fatorial.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado e fatorial. Randomização computacional de 40 pacientes (80 antebraços) divididos em 4 grupos.</p>	<p>Avaliar a segurança e eficácia do uso de antioxidantes na formulação de protetor solar comum, e protetor solar com fotoliase, no tratamento da pele de antebraços com fotodano avançado e queratoses actínicas.</p>	<p>Obteve-se resultados significativos na diminuição da contagem de queratoses actínicas nos grupos que utilizavam antioxidantes na formulação, diminuindo a gravidade das lesões além de se demonstrarem seguros e toleráveis.</p>
<p>JACQUES <i>et al.</i>, 2021  Sustained effect of two antioxidants (oxothiazolidine and <math>\delta</math>-tocopheryl glucoside) for immediate and long-term sun protection in a sunscreen emulsion based on their different penetrating properties.</p>	<p>Ensaio experimental <i>in vitro</i>, aplicação de filtro solar em epiderme humana reconstruída (RHE) de queratinócitos.</p>	<p>Investigar biodisponibilidade dérmica e propriedade antioxidante de protetor solar formulados com OTZ) e <math>\delta</math>-tocoferil glicosídeo (DTG).</p>	<p>Identificou-se efeitos positivos das formulações com antioxidantes em comparação com o placebo na análise dos biomarcadores do estresse oxidativo, entretanto os testes com DTG sozinho ou em associação com OTZ demonstraram maior eficácia na redução. Além disso a biodisponibilidade do da vitamina E obteve bons resultados.</p>

Graças a diversidades de estudos extraídos para esta revisão, compilados no quadro 1, foi possível discutir a respeito da importância da vitamina E no combate a diferentes acometimentos envolvendo a saúde da pele.

Em 2018 um estudo avaliou a utilização da vitamina E para inibir a indução do dano ao Ácido desoxirribonucleico (DNA) de queratinócitos *in vitro* expostos a radiação UV, além de diminuir ou anular a formação de espécies pró-oxidantes. o ensaio buscou identificar o dano causado ao DNA através da formação de Ciclobutanos de pirimidina (CPD's) e fotoprodutos (6-4) pirimidina-pirimidona (dímeros de pirimidina), sendo estas consideradas as principais lesões causadas por incidência de radiação UV ao DNA (figura 5). Essas lesões ocorrem devido a absorção da energia da radiação ultravioleta que se encontram na faixa de comprimento de onda de 100nm a 400nm, culminando em mutações estruturais da dupla hélice do DNA. A formação do ciclobutano de pirimidina decorre da ligação covalente dos carbonos C5 e C6 de duas bases nitrogenadas formando um anel ciclobutano, enquanto que os dímeros de pirimidina são formados através da ligação covalente não cíclica dos carbonos C6 e C4. Tais distorções na fita de DNA corroboram para formação de distúrbios funcionais celulares devido a alterações nos processos de transcrição, além de implicar em processos mutagênicos aumentando a probabilidade de formação de tumores (DELINASIOS *et al.*, 2018).

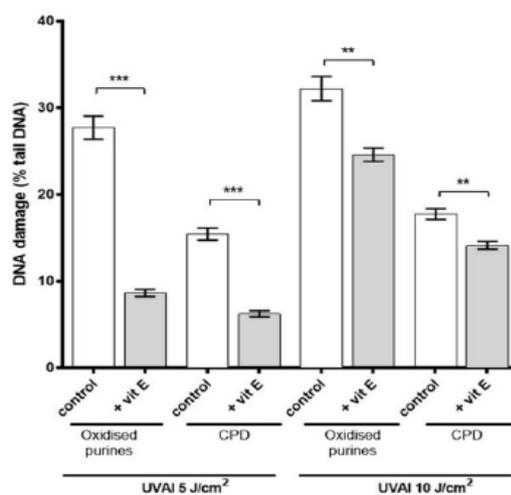
**Figura 5:** Duas das principais lesões do DNA por radiação UV.



Fonte: Delinasios *et al.*, 2018.

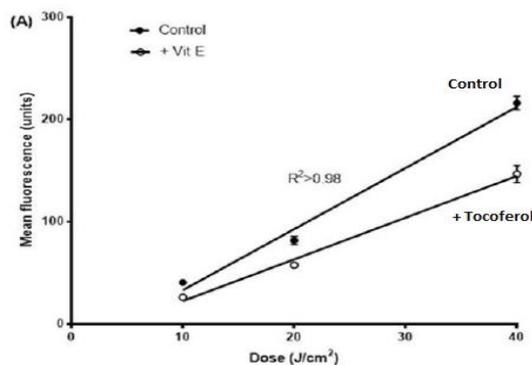
O ensaio realizado com a amostra tratada previamente com tocoferol e exposta posteriormente a radiação UVAI (340nm ~400nm) demonstrou proteção contra a geração de radicais livres e danos ao DNA em todas as doses de radiação testadas. Os testes foram de 5J/cm<sup>2</sup> a 40J/cm<sup>2</sup> demonstrando maior eficácia em doses maiores, onde obteve-se uma redução de 35% de espécies reativas em comparação com o grupo controle (figura 6). Fora observado também aumento de espécies oxidantes ligado ao aumento da dose de radiação, reforçando a ligação entre exposição UV e geração de radicais livres (figura 7). o mesmo ensaio também demonstrou diminuição da geração de dímeros de pirimidina onde chegou-se a obter uma diminuição de 66%, e de ciclobutanos de pirimidina onde houve uma redução em até 60% (DELINASIOS *et al.*, 2018).

**Figura 6:** Porcentagem média de redução de danos ao DNA em amostra pré tratadas com tocoferol.



Fonte: Adaptada de Delinasios *et al.*, 2018

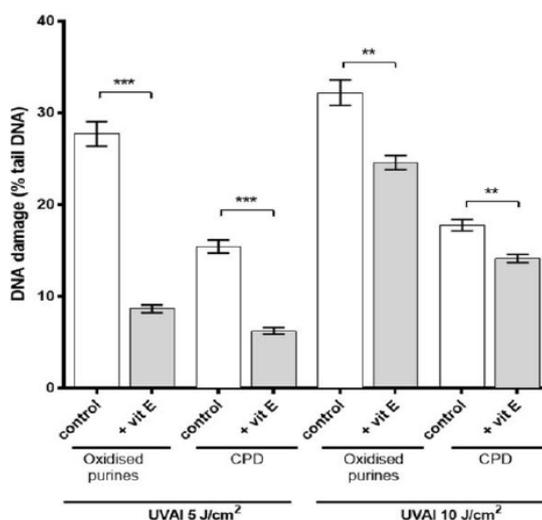
**Figura 7:** Concentração de espécies reativas tratadas previamente com vitamina E.



Fonte: Adaptada de Delinasios *et al.*, 2018

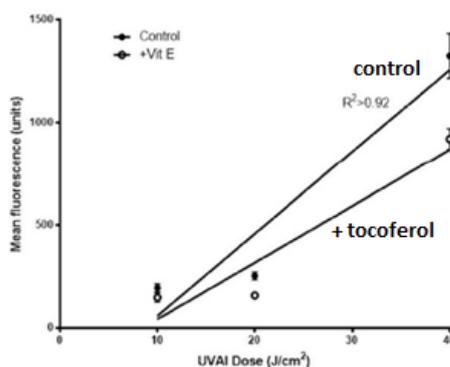
Fora obtido resultados positivos também na amostra tratada com vitamina E após a exposição à radiação UVAI, onde a produção de espécies reativas obteve uma redução de 38% sob incidência máxima de 40J/cm<sup>2</sup> (figura 8). Os níveis de dímeros de pirimidinas também obtiveram reduções positivas, onde reduziu-se 70% em incidências de 5J/cm<sup>2</sup> e 32% a 10J/cm<sup>2</sup>, e os de ciclobutano de pirimidina foram reduzidos a 52% e 44% em doses de 5J/cm<sup>2</sup> a 10J/cm<sup>2</sup> respectivamente. O ensaio revelou também um aumento tardio de CPD's apresentando seu pico com 1h após a exposição (figura 9) onde só era esperado esse resultado referente aos dímeros de purinas, o que respalda o melhor resultado obtido com o tratamento pós exposição comparado com o anterior possibilitando maior concentração de vitamina E durante o pico da lesão (DELINASIOS *et al.*, 2018).

**Figura 8:** Porcentagem média de redução de danos ao DNA em amostra tratadas após exposição UVAI com tocoferol.



**Fonte:** Adaptada de Delinasios *et al.*, 2018.

**Figura 9:** Concentração de espécies reativas após exposição.



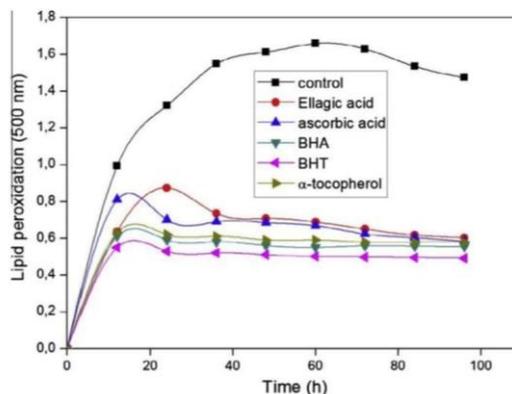
**Fonte:** Adaptada de Delinasios *et al.*, 2018.

Estes ensaios realizados por *Delisnios e colaboradores* corroboram positivamente para utilização do tocoferol como substância antioxidante, apresentando grande potencial de redução de espécies reativas geradas pela exposição à radiação UV. Em adição a este fato, a vitamina E também demonstra grande poder antioxidante com relação a geração de espécies reativas derivadas de processos biológicos secundários, como geração de ROS (espécies reativas de oxigênio) através de reações fotoquímicas mediadas pela radiação UV, e geração de radicais livres derivados da metabolização do oxigênio. Estes derivados secundários expõem o DNA a mais danos pelo processo de peroxidação lipídica além das lesões diretas causadas pela radiação. Além disso a vitamina E apresentou proteção direta as principais lesões no DNA como a formação de dímeros de pirimidinas e CPD's, principalmente quando tratados após a exposição, devido a característica de apresentação tardia de tais lesões. Essa característica é de suma importância para formulação de cosméticos com tocoferol como princípio ativo por indicar o momento de ação ideal da vitamina E (DELINASIOS *et al.*, 2018).

Através de um estudo comparativo entre moléculas elencadas como potencialmente antioxidantes, por meio de métodos espectroscópicos, é possível complementar os estudos acerca da atividade antioxidante do alfa-tocoferol. Também é possível através de estudos compreender a capacidade de peroxidação lipídica, capacidade quelante, capacidade redutora de energia e a atividade de eliminação de superóxidos. A atividade antioxidante pode ser determinada pela capacidade de uma molécula de inibir a degradação oxidativa (figura 10), como a peroxidação lipídica. Desta forma, o método de tiocianato férrico é baseado nos estágios iniciais de oxidação, onde é possível medir a quantidade de peróxido produzida. Após a realização do teste, o alfa-tocoferol apresentou atividade antioxidante eficaz (figura 9) (KILIC; YEŞILOĞLU; BAYRAK, 2014).

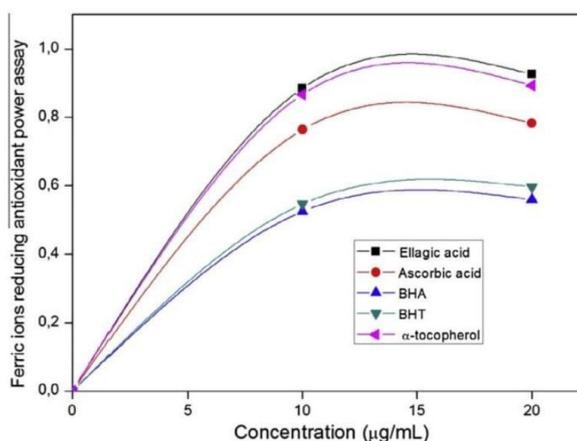
Outro teste realizado para medir o potencial antioxidante de uma molécula é o teste que visa medir a capacidade redutora de determinada molécula (figura 11), servindo para indicar a atividade antioxidante. O alfa-tocoferol apresentou bons resultados nesse teste, sendo superior a outros antioxidantes conhecidos, como ácido ascórbico (KILIC; YEŞILOĞLU; BAYRAK, 2014).

**Figura 10:** Atividade antioxidante do ácido elágico, ácido ascórbico, BHA, BHT e alfa-tocoferol segundo determinado pelo método tiocianato.



Fonte: Kilic; Ieşiloğlu; Bayrak, 2014

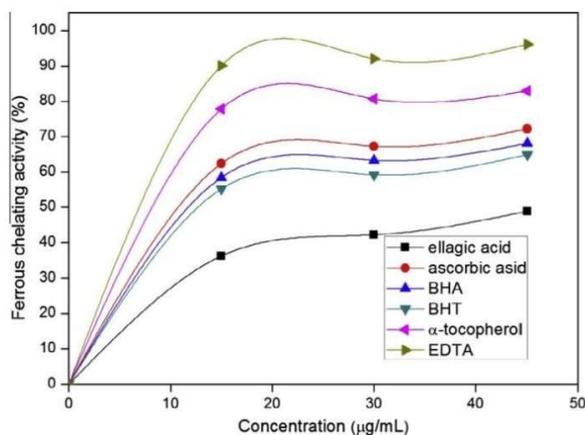
**Figura 11:** Determinação do potencial redutor do  $Fe^{2+}$  do ácido elágico, ácido ascórbico, BHA, BHT e alfa-tocoferol em diferentes concentrações



Fonte: Kilic; Ieşiloğlu; Bayrak, 2014

O alfa-tocoferol mostrou bons resultados no teste que tem como objetivo medir a capacidade quelante de uma molécula (figura 12), ou seja, tem como objetivo medir a quantidade reduzida, por um agente antioxidante, de um metal de transição catalisador durante a peroxidação lipídica. Sendo assim, resulta em uma forma estável do íon, evidenciando seu papel antioxidante (KILIC; YEŞILOĞLU; BAYRAK, 2014).

**Figura 12:** Determinação da atividade quelante dos íons ferrosos ( $Fe^{2+}$ ) dos antioxidantes.



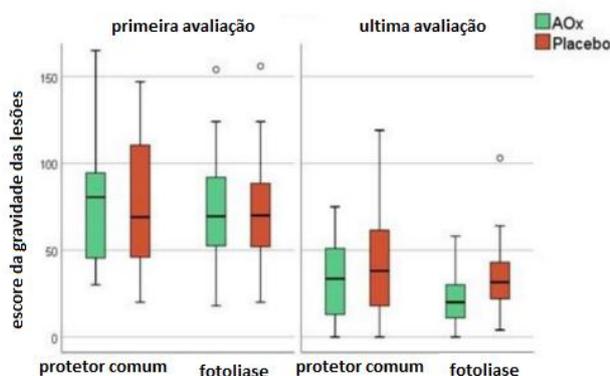
**Fonte:** Kilic; leşiloğlu,; Bayrak, 2014

Alvares e colaboradores realizaram um estudo randomizado duplo cego em 2020 onde avaliou a melhora em pacientes com fotodanos avançados a pele do antebraço. Para isso realizaram administração de filtro solar comum, filtro solar com um conjunto de antioxidantes (ácido ascórbico 15%, alfa-tocoferol 1% e ácido ferúlico 0,5%), filtro solar com fotoliase comum e também com o conjunto de antioxidantes, afim de comparar seus efeitos na diminuição de Queratoses actinicas (neoplasias benignas) na pele (figura 13). A fotoliase é uma enzima monomérica que vem sendo utilizada no tratamento cutâneo, devido a capacidade de desfazer os dímeros de pirimidinas através de fotorreativação, reparando as lesões no DNA. A escolha dos antioxidantes levou em consideração a sinergia apresentada entre o alfa tocoferol e o ácido ascórbico, onde o ultimo repara os produtos oxidados do tocoferol, retornando sua ação antioxidante. Além disso, estudos demonstraram que o ácido ferulico além de antioxidante, atua como estabilizador para formula aumentando seu poder protetor (ALVARES, 2020).

O estudo utilizou da contagem de queratoses actinicas para definir a evolução clínica, pois estas manifestações ainda são consideradas marcadores para a cancerização de campo cutâneo, e até hoje são a principal forma de determinar a eficácia do tratamento. O estudo utilizou de 40 participantes (80 antebraços) onde os antebraços foram selecionados através de randomização computacional, sendo separados 4 grupos de 20 antebraços em: protetor comum, protetor com

antioxidantes, protetor fotoliase e protetor fotoliase com antioxidantes. Os pacientes foram avaliados no primeiro dia e após 8 semanas de tratamento (ALVARES, 2020).

**Figura 13:** Avaliação do escore de gravidade das lesões nos antebraços após tratamento.



Fonte: Adaptada de Alvares, 2020.

Após as 8 semanas notaram-se melhoras na área de aplicação da solução cosmética em todos os pacientes tratados independente do grupo ao qual pertenciam. Os grupos de pacientes tratados com protetor comum e protetor com fotoliase não apresentaram diferenças significativas na contagem de queratoses actínicas, entretanto o resultado dos grupos que possuíam antioxidantes na composição obteve resposta positiva na redução da contagem atingindo uma taxa de atenuação de 50% ou mais em alguns casos (ALVARES, 2020).

Outro estudo realizado por alunos do curso de farmácia após avaliar a toxicidade da emulsão cosmética contendo óleo de buriti (*Mauritia flexuosa L*), determinou os benefícios da vitamina E no óleo de buriti, obtendo resultados interessantes. Um dos interesses nesse fruto é devido a sua capacidade de hidratação da pele, sendo incorporado em formulações farmacêuticas para fins cosméticos. O óleo de buriti contém uma concentração de 800 mg/kg da vitamina E, sendo considerado um fruto rico desta vitamina. Dessa forma, é considerado um interessante antioxidante (SOUZA, 2018).

Entretanto, quando comparado com uma pele cancerosa, a vitamina E, apesar de potencial ação protetora, não demonstrou resultados significativos no combate ao câncer de pele. Um estudo sobre antioxidantes lipofílicos e hidrofílicos em carcinoma de pele não melanoma e pele adjacente de aparência normal foi realizado em 2016 com o objetivo de estudar as concentrações desses antioxidantes e determinar seu papel frente ao câncer de pele. A faixa etária dos pacientes voluntários foram de 30

a 89, porém o foco foram os pacientes com mais de 60 anos. Desta forma, diante dos resultados, foi possível observar que o alfa-tocoferol em uma concentração de 0,010 mol/mg – 0,012 mol/mg não resultaram em uma ação significativa ao câncer de pele, resultado do ambiente lipofílico devido aos processos produzidos durante a carcinogênese, como a peroxidação de lipídios e fosfolipídios de membrana, impedindo esses antioxidantes de atuarem como protetores (GRAMMENANDI *et al.*, 2016).

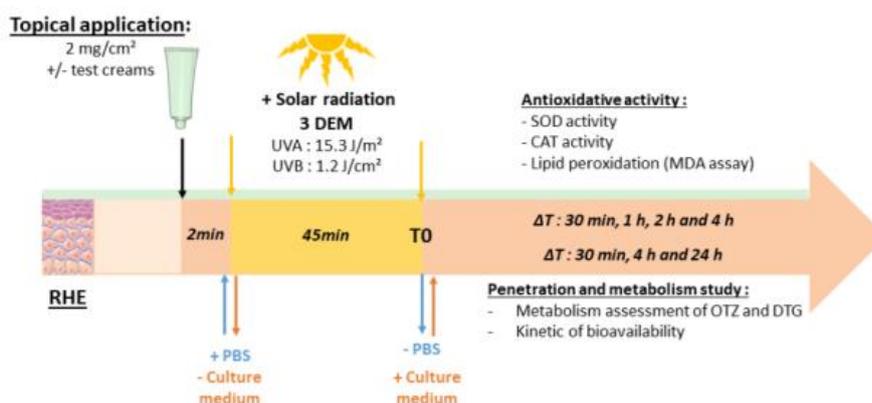
Uma análise de cosméticos realizada com objetivo de apontar ativos vegetais com capacidades de combater o envelhecimento cutâneo, obtiveram resultados positivos com relação a vitamina E. Através desse estudo, é possível entender a atividade da vitamina E e, conseqüentemente, o seu mecanismo de atuação. Desse modo, é visto que as atividades protetoras de radiação UV e antioxidantes são destaques na vitamina E, sendo possível através do seu mecanismo de ação, que tem como objetivo, proteger a membrana celular da ação dos radicais livres. Além disso, o ativo é incorporado em formas farmacêuticas distintas, podendo ser o sêrum, máscara facial e fluidos (STADNICK, 2019).

Segundo Butt, *et al* (2019) a vitamina E apresentou importantes resultados na proteção de queratinócitos epidérmicos humanos, através da sua capacidade de eliminação dos radicais livres. O estudo foi realizado com 4 grupos diferentes de cosméticos nos queratinócitos. Com base nisso, pode-se observar que o pré-tratamento com vitamina E, mesmo após a exposição ao calor, resultou na preservação da forma e integridade dos queratinócitos, além de anular as alterações morfológicas induzidas através do estresse oxidativo.

Em 2021 Jacques e colaboradores realizaram ensaios *in vitro* para avaliar a biodisponibilidade térmica e propriedades antioxidantes de um filtro solar formulado com oxotiazolidina (OTZ) e  $\gamma$ -tocoferil glicosídeo (DTG). A OTZ é um antioxidante derivado da taurina desenvolvido para ser um composto estável e com uma rápida penetração na pele, além disso, possui um amplo espectro de ação, inativando inúmeros tipos de radicais livres por possuir dois sítios de ligação em sua estrutura. Já o DTG é uma pró-droga que após absorvida é metabolizada por enzimas presentes no extrato córneo, liberando sua forma ativa. Esta junção glico-vitamina E trouxe mais estabilidade contra oxidação até sua absorção. As soluções foram aplicadas dois minutos antes da exposição em tecido de epiderme humana reconstruída (RHE) de queratinócitos. Tal tecido possui um fator de permeação a

aplicações tópicas maiores que a pele humana ou de suínos, porem foram escolhidos devido a sua alta reprodutibilidade, podendo ter intervalos de meses entre os testes, o que é favorável para produtos em fase de desenvolvimento. Os tecidos com a solução pulverizada foram submetidos a radiação UV de 165KJ/m<sup>2</sup> com filtros durante 45 minutos, permitindo somente a passagem de ondas com comprimentos entre 290nm a 400nm, simulando assim a exposição a UVA e UVB, onde estimasse que a faixa UVA seja responsável pela produção de espécies oxidativas e a UVB com maior potencial de dano direto ao DNA (figura 14). Em seguida foram mensurados os níveis dos biomarcadores do estresse oxidativo malondialdeído (MDA), superóxido dismutase (SOD) e catalase durante 24hrs após exposição (JACQUES *et al.*, 2021).

**Figura 14:** ilustração do método de ensaio.



**Fonte:** Jacques *et al.*, 2021.

O OTZ demonstrou maior poder de penetração, onde após o tempo de exposição já havia sido absorvido 76% da aplicação, entretanto a DTG apesar da difusão demorada, demonstrou constância após ser absorvida, mantendo elevada sua concentração até o final das 24hrs. Todas as formulações contendo antioxidantes apresentaram maior proteção contra os danos a exposição em comparação com o placebo, porem as formulações com DTG sozinha ou em associação com OTZ demonstraram maior eficácia, evidenciando o poder antioxidante do tocoferol (JACQUES *et al.*, 2021).

## **6. CONCLUSÃO.**

Através dos dados obtidos é possível concluir que os estudos realizados corroboram para o apoio da adição do tocoferol em cosméticos e protetores solares, assim aumentando o fator de proteção direto e indireto aos danos causados a pele pela radiação UV, como geração de antioxidantes e lesões diretas a estrutura do DNA. Além disso, reforçam a necessidade de utilização de preparações pós-sol em associação com a vitamina E para proteção de processos tardios que ocorrem horas após a exposição.

Ademais, o uso concomitante da vitamina E com a vitamina C pode resultar em uma melhora no tratamento contra o envelhecimento, combatendo os radicais livres e permitindo uma melhor hidratação cutânea. Entretanto, quando comparado com a pele acometida por carcinoma não melanoma, a vitamina E não apresentou efeitos significantes devido ao ambiente inapropriado para ação da vitamina E e de outros antioxidantes lipossolúveis.

Sendo assim, apesar da necessidade de mais estudos para determinar a ação da vitamina E frente ao câncer de pele, fica claro a capacidade antioxidante da vitamina E, protegendo a pele contra a ação dos radicais livres, conseqüentemente, combatendo o envelhecimento e causando uma melhor hidratação.

## 7. REFERENCIAS.

ALVARES, B. A. **Filtro solar versus filtro solar contendo fotoliase e antioxidantes tópicos no tratamento da queratose actínica e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado e fatorial.** 2020. Dissertação (Mestre em medicina). Universidade estadual paulista. São Paulo, 4 jul. 2020.

ARAÚJO, É. DE S. et al. Impacto da suplementação de vitamina C sobre níveis de peroxidação lipídica e glutatona reduzida em tecido hepático de camundongos com imunossupressão induzida por ciclofosfamida. **Revista de Nutrição**, v. 29, n. 4, p. 579–587, ago. 2016.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, fev. 2006.

BUTT, H. et al. Vitamin E preconditioning alleviates *in vitro* thermal stress in cultured human epidermal keratinocytes. **Life Sciences**, v. 239, p. 116972, dez. 2019.

CAVALLI, T. G.; SANTOS, M. G. The Role of Nutrition in Fighting Free Radicals. **Journal of Nutrition and Health Sciences**. v. 10, n. 4, Nov. 2015.

CIOSAK, S. I. et al. Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. spe2, p. 1763–1768, dez. 2011.

DELINASIOS, G. J. et al. Vitamin E inhibits the UVA1 induction of “light” and “dark” cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 11 jan. 2018.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, mar. 1997.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 9, p. 689–709, 30 jun. 2021.

FRANÇA, B. K. et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 20, n. 5, p. 199–206, set. 2013.

GAVA, A. A.; ZANONI, J. N. Envelhecimento celular. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 9, n. 1, 2005.

GRAMMENANDI, K. et al. Low-Molecular-Weight Hydrophilic and Lipophilic Antioxidants in Nonmelanoma Skin Carcinomas and Adjacent Normal-Looking Skin. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 29, n. 6, p. 324–331, 2016.

GREGÓRIO, B. B. **Avaliação de gastrocitoproteção, mecanismo de ação e comparação do efeito da vitamina E ( $\alpha$ -Tocoferol) nas formas natural e sintética. Tese (bacharelado, Ciências Biomédicas). 2009.** Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

GUIMARÃES, J. A. **Uso de selênio e vitamina e na proteção contra danos oxidativos sistêmicos em caprinos induzidos à insulação escrotal. 2010.** Dissertação (Ciências agrárias: medicina veterinária). UFRPE, Pernambuco, 2010.

HIRATA, L. L.; SATO, M. E. O.; SANTOS, C. A. M. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. vol. 23, no. 3, 2004.

JACQUES, C. *et al.* Sustained effect of two antioxidants (oxothiazolidine and  $\delta$ -tocopheryl glucoside) for immediate and long-term sun protection in a sunscreen emulsion based on their different penetrating properties. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 43, n. 4, p. 391–404, 25 maio 2021.

JAQUETO, M. *et al.* Os níveis de PTH estão relacionados com estresse oxidativo e inflamação em pacientes renais crônicos em hemodiálise? **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 38, p. 288–295, 2016.

JÚNIOR, D. R. A. *et al.* Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 1, p. 60–68, fev. 2005.

KILIC, I.; YEŞİLOĞLU, Y.; BAYRAK, Y. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of ellagic acid. **Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 130, p. 447–452, 15 set. 2014.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54–57, set. 2014.

QUINTANILHA, T. M.; HUF, F. ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E SUA AÇÃO BENÉFICA AO ORGANISMO. **UNICNEC – Centro universitário cenequista de Osório**. Osório. Dez, 2019.

NASCIMENTO, J. *et al.* Determinação dos níveis de malonaldeído e nitrito em indivíduos portadores de traço falciforme. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 1, p. 65-69, 21 ago. 2013.

PEDROSA, Z. V. **Estabilidade e exigência das vitaminas a-tocoferol, retinol e ácido ascórbico para camarões da espécie *Farfantepenaeus subtilis*. 2009.** Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia dos alimentos). UFPB. João Pessoa, 2009.

PEREIRA, B. Radicais livres de oxigênio e sua importância para a funcionalidade imunológica. **Motriz. Journal of Physical Education. UNESP**, p. 71–79, 1996.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, jul. 2006.

RIBAS, V. R. et al. Hematological and immunological effects of stress of air traffic controllers in northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 3, p. 195–201, 2011.

SANTOS, B. H. C. **Papel biológico dos dímeros de pirimidina em células humanas irradiadas com radiação UVA. 2010.** Dissertação (Mestrado em Biologia Genética). Instituto de Biociências, University of São Paulo, São Paulo, 2010.

SANTOS, M. P.; OLIVEIRA, N. R. F. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 15, n. 1, p. 75–89, 2014.

SCOTTI, L. **Modelagem molecular aplicada à cosmetologia: planejamento de compostos antienvhecimento. 2006.** Tese (Doutorado: controle e produção farmacêutica). Faculdade de ciências farmacêuticas. São Paulo. Dez. 2006.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308–313, ago. 2004.

SGARDI, F. C.; CARMO, E. D. DO; ROSA, L. F. B. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, v. 16, n. 4/6, 2012.

SILVA, A. A.; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, Santa maria, v. 40, n. 4, p. 994-1002, 26 mar. 2010.

SILVA, C. T. DA; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38–42, 2014.

SOUZA, S. A. G. **Avaliação de toxicidade in vitro e hidratação cutânea in vivo de emulsão cosmética contendo óleo de *Mauritia flexuosa* L. 2018.** 36 f., il. Tese (Bacharelado em Farmácia). Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

STADNICK, T. D. Estudos dos ativos cosméticos vegetais de uso profissional utilizados no envelhecimento facial. **Repositório universitário da anima (RUNA)**. UNISUL. Santa Catarina, 2019.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2845–2857, set. 2010.

VASCONCELOS, T. B. *et al.* Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. **UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde**, v. 16, n. 3, p. 213-2019. Jun. 2014.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química nova**, SP, ano 2007, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2 jul. 2007.

VASCONCELOS, S. C. B. *et al.* O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 14, 30 jan. 2020.