

ISABEL JOÃO GONÇALVES FONTES

**ANTIOXIDANTES COMO SUBSTÂNCIAS
COSMETOLOGICAMENTE ACTIVAS**

Orientador: Professor Doutor Manuel Fitas

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

ISABEL JOÃO GONÇALVES FONTES

**ANTIOXIDANTES COMO SUBSTÂNCIAS
COSMETOLOGICAMENTE ACTIVAS**

Dissertação apresentada na Universidade Lusófona
de Humanidades e Tecnologias para a obtenção do
Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Manuel Fitas

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013-02-28

ÍNDICES

Índice geral

Introdução	2
1. Envelhecimento cutâneo	3
1.1. Envelhecimento intrínseco	3
1.2. Envelhecimento extrínseco	5
1.3. Prevenção do envelhecimento cutâneo	8
2. Radicais livres	9
2.1. Mecanismo de defesa aos radicais livres	11
2.2. <i>Stress</i> oxidativo	13
3. Antioxidantes em cosmetologia	15
3.1. Vitamina A	16
3.2. Vitamina E	18
3.3. Vitamina C	20
3.4. Coenzima Q10	22
3.5. Carotenóides	23
3.6. Polifenóis	26
Discussão e conclusão	33
Bibliografia	37

Índice de figuras

Figura 1 - Molécula de retinol	16
Figura 2 - Molécula de tocoferol	19
Figura 3 - Molécula de ácido ascórbico	21
Figura 4 - Molécula de Coenzima Q10	23
Figura 5 - Molécula de licopeno	24
Figura 6 - Molécula de catequina EGCG	28
Figura 7 - Molécula de resveratrol	30

Índice de tabelas

Tabela 1 – Alterações cutâneas provocadas por envelhecimento intrínseco e extrínseco	5
Tabela 2 – Radicais livres e suas características	10
Tabela 3 – Antioxidantes endógenos enzimáticos e suas características	12
Tabela 4 – Breve descrição e fontes de polifenóis	26
Tabela 5 – Diferentes antioxidantes e evidências acerca da aplicação tópica e oral	33

Resumo

A importância que os cosméticos têm hoje em dia é inegável. Este é um mercado crescente, sobretudo na área de produtos que visem cuidar da pele, não só apostando na manutenção e recuperação de uma pele saudável e com boa aparência, como na prevenção de possíveis alterações a que a pele está sujeita. O uso de antioxidantes em cosmetologia é assim uma prática cada vez mais frequente, tanto na sua vertente oral como tópica, contudo ainda se têm que efectuar muitos mais estudos, não só de modo a averiguar a segurança do uso destes compostos a longo prazo, como também para descobrir novos sinergismos entre moléculas e sobretudo novas formas de veiculação.

Nesta dissertação são abordados diferentes aspectos introdutórios, tais como o envelhecimento cutâneo – tanto na sua vertente intrínseca, como extrínseca – radicais livres e *stress* oxidativo, e respectivos mecanismos de defesa, de forma a facilitar a compreensão sobre alguns aspectos sobre antioxidantes específicos, nomeadamente: vitamina A, E, C, coenzima Q10, carotenóides e polifenóis.

Palavras-chave: cosmetologia; ultravioleta; radicais livres; *stress* oxidativo; antioxidantes; vitamina A; vitamina E; vitamina C; coenzima Q10; carotenóides; licopeno; β -caroteno; polifenóis; chá verde; resveratrol

Abstract

The importance that cosmetics have today is undeniable. This is a growing market, especially in the area of products that address skin care, investing not only in maintaining and restoring healthy skin and good looks, but also in the prevention of possible changes that the skin is subject to. The use of antioxidants in cosmetology is thus an increasingly common practice, both in its oral and topical form, although numerous other studies have to be performed, not only in order to ascertain the safety of using these compounds in the long term, but also to try to discover new synergisms between molecules and especially new ways of drugs administration.

This thesis addresses different introductory aspects, such as skin aging - both in its intrinsic and extrinsic form - free radicals and oxidative stress, and their defense mechanisms, in order to facilitate the understanding of some aspects of specific antioxidants such as: vitamin A, E, C, coenzyme Q10, carotenoids and polyphenols.

Keywords: cosmetologic; ultraviolet; free radicals; oxidative *stress*; antioxidants; vitamin A; vitamin E; vitamin C; coenzyme Q10; carotenoids; lycopene; β -carotene; polyphenols; green tea; resveratrol

INTRODUÇÃO

A pele é um órgão complexo, constituída por diversas camadas, que diferem na sua estrutura e composição. Actua como uma barreira protectora dos órgãos internos, encontrando-se exposta a agentes químicos, físicos e microbiológicos que podem induzir a formação de alterações, inclusive o aparecimento de patologias. Estas alterações podem traduzir-se em envelhecimento cutâneo, podendo este dever-se por um lado ao normal envelhecimento cronológico – envelhecimento intrínseco, e por outro lado a factores externos – envelhecimento extrínseco.^{1, 2, 3}

De entre os vários factores responsáveis pelo envelhecimento extrínseco, considera-se a exposição a radiação ultravioleta (UV) o principal. A radiação UV divide-se em três comprimentos de onda, sendo designada de UVA, UVB e UVC, e têm efeitos distintos a nível da pele. Esta radiação actua levando à formação de radicais livres, que quando em excesso em relação às defesas antioxidantes próprias do organismo, geram um desequilíbrio entre a produção e a remoção das espécies reactivas prejudiciais para o organismo, dando origem a *stress* oxidativo.^{4,5}

A nível cutâneo, o *stress* oxidativo origina alterações irreversíveis a nível da conformação celular, levando ao envelhecimento prematuro, que pode ser visível na pele através de sulcos, rugas e secura, entre outras alterações. Para além do envelhecimento cutâneo, as lesões resultantes da exposição UV e consequentemente *stress* oxidativo, pode gerar mesmo cancro da pele.^{3,6}

Uma das soluções existentes para evitar o *stress* oxidativo, passa pelo aumento de antioxidantes presentes no organismo. Os antioxidantes podem ser obtidos a partir da alimentação ou ingestão de suplementos alimentares, ou através da sua aplicação tópica. Seja qual for a sua via de administração, estes compostos têm a função de remover as espécies reactivas que estão sendo produzidas em excesso, impedindo assim lesões oxidativas e consequentemente *stress* oxidativo.^{5,6,7}

1. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele é o maior órgão do corpo humano, compreendendo uma área de superfície de aproximadamente 1.5–2.0m². É formada por três principais camadas; a hipoderme, derme e epiderme, sendo a primeira a camada mais profunda – onde há armazenamento de tecido adiposo -, seguida da derme que é onde se encontra a maioria dos tecidos conectivos da pele, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. Por último, a epiderme, a camada mais superficial, é composta por queratinócitos, melanócitos, células de *Langerhans*, entre outros. A pele tem várias funções, sendo o seu papel de defesa de primeira linha contra agentes externos a mais importante, funcionando assim como um importante órgão de defesa contra as agressões do exterior. Com o aumento da esperança de vida, tem-se verificado um aumento na incidência e prevalência de certas patologias e processos associados ao envelhecimento cutâneo, o que tem desencadeado o seu estudo.^{3,4,8}

Segundo Barata (2002), “O envelhecimento é um processo natural que afecta todo o tipo de matéria orgânica, animada ou inanimada. Trata-se de um processo biológico que reduz a capacidade do ser ao longo do tempo e que define a sua perenidade”. Assim sendo, o envelhecimento da pele - órgão em que o envelhecimento é facilmente observável - corresponde a um fenómeno de deterioração progressiva, tempo-dependente, irreversível e natural, que pode ser influenciado por características genéticas e ainda por factores externos ao organismo, que se repercutem em alterações no formato, textura e na coloração facial.^{2,8}

São considerados como factores determinantes no processo do envelhecimento da pele, a idade e o sol, podendo-se assim considerar dois tipos de envelhecimento cutâneo: o envelhecimento intrínseco e o envelhecimento extrínseco.^{1,2,9}

1.1. Envelhecimento intrínseco

O envelhecimento intrínseco é originado pelo desgaste natural do organismo, associado às características genéticas do indivíduo sem que ocorra interferência dos agentes externos. Este tipo de envelhecimento ocorre em todos os órgãos, incluindo a pele, levando a alterações não patológicas da mesma.¹⁰

São sinais e sintomas do envelhecimento intrínseco:

- Perda de elasticidade - a flacidez da pele começa por volta dos 40 anos de idade e é mais comum no queixo, pálpebras, maçãs do rosto e na lateral do estômago. A causa da flacidez é a diminuição da rede do colagénio, que perde espessura e densidade.

Deste modo, as fibras elásticas fragmentam-se e a elastina degrada-se devido à acção de metaloproteinases. Além da redução da elasticidade da derme há também uma diminuição do suporte da pele pelo tecido adiposo subcutâneo e também da força dos músculos que suportam a pele.^{1,10,11}

- Aparecimento de rímulas e rugas profundas - ocorre na maior parte do corpo, nomeadamente na face (especialmente na testa, à volta dos olhos, entre os olhos e à volta da boca), na nuca, cotovelos e axilas, mãos e pés. Na maior parte das vezes começam a aparecer por volta dos 30 anos e aumentam em número, profundidade e área com a idade. Mais uma vez, a diminuição da elasticidade é responsável por esta alteração na pele. Além disso, é estimado que se efectue todos os dias mais de 1500 contrações faciais, que marcam a epiderme na forma de linhas finas e rugas de expressão, que são acentuadas com o envelhecimento intrínseco.^{1,2,10}

- Epiderme adelgada, translúcida, amarelada e pigmentação heterogénea - com a idade, a espessura da epiderme vai diminuindo, deixando transparecer os vasos superficiais. A melanina forma conjuntos irregulares, produzindo um aspecto manchado e a tonalidade tende a mudar a forma avermelhada para amarelada.^{1,10}

- Aparência áspera, seca e baça – a partir dos 35 anos, a pele demora o dobro do tempo a renovar-se devido a uma diminuição da taxa da renovação das células (a migração da camada basal para o topo da epiderme é mais lenta), o que leva à formação de massas ou pequenos amontoados dando à pele uma textura áspera e uma aparência escamosa. Esta alteração também se faz sentir ao nível da cicatrização, com um aumento do tempo de regeneração da pele lesada em cerca de 50% em relação a uma pele jovem.¹ Por outro lado a menor atividade das glândulas sudoríparas torna a pele mais seca, e a diminuição da microcirculação sanguínea reduz sua vitalidade e luminosidade.

- Diminuição da capacidade imunológica – verifica-se uma diminuição do número de células de Langerhans e também foi determinada a relação entre a idade e a diminuição do número de melanócitos enzimaticamente activos ficando a barreira protectora do corpo contra as radiações UV diminuída.¹

- Alterações a nível da melanina – A exposição solar prolongada e recorrente implica alterações definitivas na quantidade e distribuição de melanina na pele. O efeito solar imediato sobre a pele é a hiperpigmentação cutânea com atraso na formação de nova melanina, sendo este um efeito reversível. Com o fotoenvelhecimento observação uma

redução do número de melanócitos, alterando-se a densidade melanocítica, o que favorece o aparecimento de lentigos e nevos, entre outras alterações.^{8,12}

1.2. Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco inclui o processo de fotoenvelhecimento e as alterações decorrentes do estilo de vida, o que engloba exposição a poluição e *stress*, consumo de álcool e hábitos tabágicos. Este tipo de envelhecimento intensifica o envelhecimento cronológico da pele. O aspecto da pele apresenta diferenças significativas no que concerne ao envelhecimento resultante de exposição solar e do cronológico. De um modo geral, enquanto que a pele envelhecida cronologicamente apresenta uma textura mais lisa, ligeiramente atrofiada, com rugas discretas e sem manchas, a pele fotoenvelhecida aparenta uma superfície nodular áspera e espessa, pigmentação irregular, rugas, atrofia, com telangiectasias e lesões pré-malignas.^{8, 13,14}

TABELA 1: Alterações cutâneas provocadas por envelhecimento intrínseco e extrínseco, adaptado de Montagner e Costa, 2009

	Envelhecimento intrínseco (Cronológico)	Envelhecimento extrínseco (Fotoenvelhecimento)
Rugas	Finas	Profundas
Camada córnea	Inalterada	Afilada
Células displásicas	Poucas	Muitas
Fibras de colágeno	Pequena alteração no tamanho e organização	Grande alteração no tamanho e organização
Fibras elásticas	Reorganizadas	↓ produção e ↑ degeneração
Folículo	↓ número e afinamento	↓ número e estrutura: perda capilar
Melanócitos	Normal	↓ número e melanina
Glândulas sebáceas e sudoríparas	↓ número	↓ número: pele seca
Junção dermoepidérmica	Leve achatamento	Importante achatamento
Microvasculatura	Área reduzida	Telangiectasias, equimoses, infiltrado inflamatório perivascular.
Alterações benignas	Ceratose seborreica	Ceratose seborreica
Alterações pré-malignas	-	Ceratose actínica
Alterações malignas	-	Carcinoma basocelular e espinocelular

Tal como foi dito, apesar de serem um conjunto de factores os responsáveis pelo envelhecimento extrínseco, o seu grande responsável, é o fotoenvelhecimento. Este é desencadeado pela exposição do organismo à luz solar, sobretudo à radiação UV. Este factor tem acção cumulativa ao longo dos anos, e depende do grau de exposição solar e da pigmentação cutânea, propiciando um envelhecimento progressivo da pele exposta. Uma vez que tem efeito cumulativo, o dano causado pelos excessos cometidos na infância e adolescência – estima-se que recebemos 80% de toda a radiação solar da vida até os 18 anos – só serão percebidos muito tempo depois. Uma forma clássica de se perceber os danos do fotoenvelhecimento é comparar a pele de uma parte do corpo mais exposta à radiação solar, tal como o rosto ou as mãos, à pele de uma zona menos exposta, tal como as axilas.^{3,5,8}

Quando a luz penetra na pele, a radiação – consoante o comprimento de onda - pode danificar a pele interagindo a um nível molecular com cromóforos, alterando a sua estrutura química, ou a um nível subatômico criando radicais livres. Os radicais livres são moléculas instáveis produzidas naturalmente pelo organismo durante o processo de combustão de oxigénio, que tendem a associar-se rapidamente a outras moléculas de carga positiva e oxidar. A formação de radicais livres no organismo altera os processos enzimáticos associados à renovação celular, produzindo lesões nas moléculas do tecido de suporte (fibras da matriz intercelular dérmica e membranas celulares) e no ácido desoxirribonucleico (DNA) do núcleo celular.^{1,15}

O espectro de radiação UV é dividido em três segmentos, baseados nos diferentes comprimento de onda - radiação de comprimento de onda longo (UVA: 315–400 nm), radiação de comprimento de onda médio (UVB 280–315 nm) e radiação de comprimento de onda curto (UVC: 200–280 nm). Cada radiação penetra a pele de acordo com o seu comprimento de onda, interagindo assim com diferentes células localizadas nas diferentes camadas.^{4,5}

Radiação UVC (200-280 nm) – esta radiação tem uma enorme energia e capacidade mutagénica, podendo penetrar profundamente na pele, conseguindo danificar moléculas de DNA. Felizmente a maioria é absorvida pela camada de ozono, não atingindo a superfície da terra.^{5,16}

Radiação UVB (280-315nm) – constitui aproximadamente 5% da radiação UV. Apesar de conseguir atingir a derme, é mais absorvida na epiderme, afectando predominantemente os queratinócitos. Apesar da radiação UVB gerar espécies reactivas de oxigénio (ROS), a sua principal acção é a indução directa de mutações no

DNA. O DNA é um dos cromóforos da radiação UVB, absorvendo-o, o que gera fotoprodutos como dímeros de pirimidina, que podem estar relacionados com lesões cutâneas pré-malignas. É também responsável pela indução de *stress* oxidativo, envelhecimento prematuro da pele e por múltiplos efeitos no sistema imunitário.^{4,5,6,8}

Radiação UVA (315-400nm) - 95% da radiação a que estamos expostos é a UVA. Como tem um maior comprimento de onda, a radiação UVA consegue penetrar mais profundamente na pele, atingindo não só os queratinócitos da epiderme, como os fibroblastos da derme. Para além de estar associada a mutagénese e carcinogénese, a radiação UVA é uma grande fonte de *stress* oxidativo, tornando-se a grande responsável pelo fotoenvelhecimento, sendo este facto visível principalmente na flacidez cutânea, e também na pele com aspecto rugoso, rugas finas, manchas de hiperpigmentação e vasodilatação. Apesar de ser fracamente absorvida pelo DNA, reage com outros cromóforos que levam à formação de ROS que por sua vez danificam o DNA, proteínas e lípidos da pele.¹⁷

A exposição aos raios UVA desencadeia dois factores relacionados ao fotoenvelhecimento: mutação mitocondrial e indução de metalo-proteinases da matriz.⁸ A radiação UVA age indirectamente através da formação de ROS que activam quinases, aumentando a sua expressão, e da activação de factores envolvidos na transcrição do DNA, nomeadamente a proteína 1 (AP-1) e o fator kB de transcrição nuclear (NF-kB), resultando em mutações no DNA mitocondrial. Por outro lado, ao penetrarem a derme, os raios UVA danificam as fibras de colágeno, o que leva a uma produção de elastina anormal. A AP-1 activada estimula a transcrição de genes de enzimas desintegradoras da matriz, como as metalo-proteinases, e ao contrário do que se passa numa pele jovem, numa pele envelhecida estas enzimas reconstróem defeituosamente o colagénio danificado. Este facto, juntamente com a estimulação de citocinas inflamatórias pelo NF-kB activado (atraindo neutrófilos e collagenases), resulta numa pele “reconstruída” de forma incorreta.^{4,8,13}

A luz UV pode então provocar danos no DNA directamente, bem como induzir *stress* oxidativo, levando a mutações e danos celulares irreparáveis. Por esta razão, é importante adoptar medidas que combatam e sobretudo previnam estes processos.

1.3. Prevenção do envelhecimento cutâneo

Uma vez que o envelhecimento da pele resulta de uma acumulação de variações que ocorrem ao longo do tempo, é importante prevenir as várias formas de danos que podem ocorrer.

A prevenção do envelhecimento prematuro da pele deve ser feita visando dois objectivos: minimizar a produção de radicais livres e manter uma boa hidratação e regeneração da pele. É então aconselhado a adopção de algumas medidas, nomeadamente evitar a exposição solar excessiva - cuidados que devem ser tomados desde a infância -, a utilização de protecção solar durante todo o ano (através do uso de formulações tópicas com factor de protecção solar no mínimo de 30, uso de roupa e chapéu de modo a proteger a pele da incidência directa de radiação) e manter um estilo de vida saudável que inclua exercício físico regular, uma alimentação rica em antioxidantes, uma boa ingestão hídrica, e que exclua ambientes poluídos, stress, hábitos tabágicos e alcoólicos. Por outro lado, é importante fornecer à pele componentes importantes para a sua manutenção e preservação, nomeadamente o uso de formulações tópicas que tenham propriedades hidratantes, nutritivas, reparadoras e antioxidantes.^{1, 4,10}

2. RADICAIS LIVRES

Nas últimas décadas, foram realizadas inúmeras pesquisas para esclarecer o papel dos radicais livres no nosso organismo. Harman foi o primeiro a propor, em 1956, a teoria dos radicais livres, associada ao envelhecimento, afirmando que a acumulação de radicais livres contribuiam para as alterações observadas com o envelhecimento. Hoje em dia, se por um lado se sabe que estão envolvidos em processos vitais biológicos, tal como na produção de energia, na fagocitose, na regulação do crescimento celular, entre outros, sabe-se também que quando em excesso estão relacionados com processos nocivos para o organismo. Desta forma, conseguiu-se compreender a influência dos radicais livres no envelhecimento, e em vários outros processos fisiopatológicos tais como algumas doenças degenerativas, como o cancro, doenças cardiovasculares, cataratas, aterosclerose, inflamação, declínio do sistema imunitário, entre muitos outros.^{1, 18, 19}

Radicais livres são átomos ou moléculas que apresentam um electrão desemparelhado, tornando-o num composto muito instável e reactivo. Este electrão singular impõe um potencial oxidante e/ou redutor às espécies moleculares, através de reacções de oxidação-redução. Podem então ceder o electrão desemparelhado, oxidando-se, ou receber outro, reduzindo-se. A estrutura incompleta do radical livre, confere-lhe assim a capacidade de ligar-se inespecificamente a outras moléculas, completas e estáveis, promovendo reacções em cadeia, capazes de causar danos em diferentes componentes celulares. Os radicais livres estão então envolvidos na peroxidação dos lípidos da membrana citoplasmática, na agressão às proteínas dos tecidos e das membranas, às enzimas, glícidos e DNA, e ainda na fotocarcinogénese e fotoenvelhecimento.^{1, 19, 20, 21}

Os radicais livres podem ser produzidos de diversas formas, nomeadamente através da actividade biológica própria do organismo, ou através de factores externos a este. Em relação a estes últimos, destaca-se a poluição (fumo, gases como o ozono e óxidos de azoto), radiações (radiações ionizantes e UV) e agentes químicos (herbicida paraquat, paracetamol, alguns solventes orgânicos, entre outros). Apesar de todos os factores externos que podem ser responsáveis pela formação de radicais livres, a fonte mais importante são as reacções de oxidação-redução que ocorrem constantemente no interior dos organismos vivos.^{21, 22}

Mitocôndria

Na mitocôndria ocorre a forforilação oxidativa: a citocromo-oxidase da mitocôndria adiciona quatro electrões, um de cada vez, ao O_2 , resultando na redução tetravalente do O_2 , originando por sua vez duas moléculas de água. Isto só acontece em 95-98% do oxigénio consumido nos tecidos, pelo que o restante não ocorre esta redução, havendo a produção de espécies reactivas de oxigénio. A redução do oxigénio a água pode também ocorrer por redução monovalente, em que o O_2 é reduzido dando origem a vários radicais livres de oxigénio.²²

TABELA 2: Radicais livres e suas características.^{22,23}

Radical	Características
Superóxido ($O_2^{\cdot-}$)	- produzido pela adição de um electrão à molécula de oxigénio. - Ocorre em quase todas as células aeróbicas e é produzido durante a activação máxima de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos.
Hidroperóxido ($HO_2^{\cdot}$)	- Forma protonada do radical superóxido: - Mais reactivo que o radical superóxido, porque tem maior facilidade em danificar membranas biológicas.
Peróxido de hidrogénio (H_2O_2)	- Não é um verdadeiro radical livre (não apresenta electrões desemparelhados na camada de valência), mas participa na reacção que produz o radical hidroxilo ($OH^{\cdot}$); - Muito tóxico a nível celular.
Hidroxilo ($OH^{\cdot}$)	- Adição de um electrão ao peróxido de hidrogénio; - É o mais reactivo em sistemas biológicos. Combina-se rápida e facilmente a metais, podendo resultar na mutação de DNA, proteínas, e também em oxidação de ácidos gordos das membranas celulares (lipoperoxidação).
Oxigénio singlet (1O_2)	- Forma excitada de oxigénio molecular; - Não possui electrões desemparelhados na última camada. - Tem importância em certos eventos biológicos, mas poucas doenças foram relacionadas com a sua presença.

Todos estes intermediários são reactivos e podem alterar o funcionamento normal das células, originando variadas doenças.

Peroxissomas

Nos peroxissomas, existe uma grande percentagem de enzimas que geram peróxido de hidrogénio. Têm também grande concentração da enzima catalase que converte o peróxido de hidrogénio em água e oxigénio. Caso o peróxido de hidrogénio não seja dismutado pelo peroxissoma, ocorrerá dano na célula.^{22,23}

Retículo endoplasmático

No retículo endoplasmático localiza-se o citocromo P-450, responsável pela metabolização de diversos fármacos, álcool, paraquat, entre outros. Estes compostos, ao serem metabolizados convertem-se em intermediários reactivos que activam a peroxidação lipídica danificando tecidos hepáticos.^{22,23}

Fagocitose

Na fagocitose, há activação leucocitária que por sua vez leva à aceleração do consumo de oxigénio que por diversos processos gera ácido hipocloroso que actua como bactericida a nível celular. Neste caso, a formação de espécies reactivas de oxigénio acaba por ser benéfico para o organismo.^{22,23}

Xantina desidrogenase

A enzima xantina desidrogenase, vai produzir também peróxido de hidrogénio.^{22,23}

2.1. Mecanismo de defesa aos radicais livres

O excesso de radicais livres no organismo - quer tenham proveniência exógena ou endógena - é combatido por antioxidantes produzidos pelo próprio corpo ou adquiridos através da dieta. Independentemente da sua origem, os compostos com actividade antioxidante têm mais propensão para reagir com os radicais livres do que as células, tornando-os inofensivos para o organismo. Em relação aos que são produzidos pelo próprio corpo, podem actuar de forma enzimática ou não enzimática.^{1, 18, 19, 21}

Antioxidantes endógenos enzimáticos

TABELA 3: Antioxidantes endógenos enzimáticos e suas características.^{18, 21, 23}

Antioxidante	Características
Superóxido-dismutase (SOD)	- Cataliza a dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e oxigénio (O_2), na presença de um próton, o que lhe confere propriedades antioxidantes; - Consoante a forma, pode-se encontrar principalmente no citosol (SOD-cobre-zinco), ou na mitocôndria (SOD-manganês).
Catalase	- Cataliza a redução do peróxido de hidrogénio (H_2O_2) a água (H_2O) e oxigénio (O_2): - É encontrada no sangue, medula óssea, mucosas, rim e fígado.
Glutaciona-peroxidase (GSH-Px)	- Cataliza a redução do peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e peróxidos orgânicos para seus correspondentes alcoóis; - <i>In vitro</i> é capaz de reduzir hidroperóxidos de membrana.
Glutaciona-redutase (GSH-Rd)	- Recupera a GSH, após oxidação na forma de glutaciona oxidada (GSSG); - Mantém o sistema de protecção celular integro.

Estes antioxidantes têm como co-factores das reacções enzimáticas, os antioxidantes minerais cobre, zinco, magnésio e selénio.^{18, 21}

Antioxidantes endógenos não enzimáticos

Os antioxidantes produzidos pelo organismos que actuam de forma não enzimática são a glutaciona reduzida, peptidos de histidina, proteínas ligadas ao ferro (transferrina e ferritina), ácido diidrolipóico e CoQH₂. Destes destaca-se a glutaciona reduzida (GSH, L-gama-glutamyl-L-cisteinil-glicina), que está presente na maioria das células, sendo considerada um dos componentes mais importantes do sistema de defesa antioxidante da célula, protegendo-a contra a lesão resultante da exposição a agentes como iões ferro, oxigénio hiperbárico, ozono e radiação ultravioleta.^{18, 19, 21, 24}

Antioxidantes não endógenos

Os antioxidantes produzidos pelo corpo são insuficientes para combater as inúmeras reacções de oxidação provocadas pelos radicais livres. O organismo utiliza assim, antioxidantes que adquire através da ingestão de alimentos ou de medicamentos. A nível da dieta destacam-se o α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno (pro-vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C) e compostos fenólicos (flavonóides e poliflavonóides).^{21,}

25, 26

Segundo estudos efectuados por G. Truscott da Univeridade de Keele (UK), as vitaminas referidas acima, actuam de maneira conjunta, e só deste modo sinérgico, é que há uma verdadeira redução no processo oxidativo. Assim, primeiramente, a vitamina E reage com os radicais livres, tornando-se ela própria num potencial radical livre. Os carotenóides neutralizam a vitamina E activada e, por fim a vitamina C repara os estragos e expulsa do corpo os resíduos.¹

Por outro lado, relativamente aos antioxidantes adquiridos através de medicamentos, além dos suplementos vitamínicos, sublinhe-se os derivados tióis, entre eles a N-acetilcisteína e a mercaptopropionilglicina. A capacidade antioxidante da N-acetilcisteína foi demonstrada pela melhoria da complacência pulmonar de pacientes com síndrome de dificuldade respiratória do adulto que receberam o fármaco por via endovenosa. Já as propriedades antioxidantes da mercaptopropionilglicina foi verificada pelo aumento da taxa de sobrevivência de retalhos de pele de ratos submetidos a isquemia vascular, após administração endovenosa do fármaco.^{25,26}

Para se defender das agressões externas, a célula tem um sistema de defesa que pode actuar de duas formas distintas. Por um lado, a glutathione reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E actuam de forma a prevenir a lesão. Por outro, o ácido ascórbico, a glutathione-redutase (GSH-Rd), entre outros, vão actuar de forma a reparar a lesão já existente.

25,26

2.2. Stress oxidativo

Quando a pele se encontra exposta a radiação UV, moléculas como a melanina, porfirinas e outras, são excitadas, interagindo com moléculas de oxigénio, havendo a produção contínua de ROS pela mitocôndria. Estas espécies reactivas, podem danificar proteínas, fosfolípidos, glicoproteínas e glicolipídios membranares. Uma lesão na membrana, expõe mais estruturas intracelulares, deixando vulnerável o DNA, o que pode gerar mutações genéticas que perturbam a regulação do ciclo celular. Por

norma, estas espécies reactivas são neutralizados por enzimas antioxidantes, tais como a SOD, a catalase e a GSH-Px.^{3, 4}

Se o número de radicais produzidos é significativamente aumentado, gera-se um desequilíbrio, pelo que os mecanismos de protecção natural do organismo não têm capacidade de neutralizar todas as moléculas, dando início a reacções em cadeia de oxidação-redução, chamando-se a este fenómeno *stress oxidativo*.^{3, 15, 20}

A reacção em cadeia promovida pelas espécies reactivas acontece em três momentos: "iniciação", que é caracterizada pela formação da espécie reactiva de oxigénio, "propagação", que ocorre quando a espécie reactiva de oxigénio reage com um substrato, e "cessação", que consiste na interrupção da reacção em cadeia.²⁰

O *stress oxidativo*, a curto prazo gera alterações fisiopatológicas, tais como um aumento de enzimas geradoras de radicais livres, activação de fagócitos, libertação de iões de ferro e cobre ou uma ruptura na fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de electrões, produzindo um excesso de espécies reactivas de oxigénio, que vão propiciar lesões tecidulares, nomeadamente isquemia, síndrome de dificuldade respiratória no adulto, artrite, entre outros.²⁰

Já a longo prazo, o *stress oxidativo* é responsável por doenças cardiovasculares, uma vez que há a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, o que contribui para o processo de aterogénese, grande factor de risco para as doenças cardiovasculares.²⁰

A nível cutâneo, os radicais livres originados após a exposição da pele a radiação UV, vão reagir imediatamente com moléculas, oxidando moléculas de DNA, lípidos e proteínas das células, originando alterações irreversíveis a nível da conformação celular, levando a envelhecimento prematuro, que pode ser visível na pele através de sulcos, rugas e secura. Vão também propiciar processos inflamatórios, formação de eritema, imunossupressão (provocando mutações no gene supressor de tumor, reduzindo a capacidade do organismo evitar a proliferação celular exacerbada com consequente formação de tumores), e se a irradiação for sistemática, pode inclusive originar cancro cutâneo.⁶

3. ANTIOXIDANTES EM COSMETOLOGIA

A definição legal de cosmético varia de país para país. Em Portugal, segundo o artigo 2º do Decreto Lei 189/2008 de 24 de Setembro, um produto cosmético e de higiene corporal “é toda a substância ou preparação que se destina a limpar, perfumar, proteger, manter em bom estado, corrigir os odores corporais, modificar o aspecto e cumulativamente a ser aplicado nas áreas, epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios, dentes e mucosa bucal e órgãos genitais externos.”²⁶

Os produtos cosméticos prometem hoje em dia melhorar a aparência da pele, a sua textura e a sua saúde no geral. Este mercado tem sentido um grande crescimento nos últimos anos. Uma análise feita em 2006, previu que a indústria cosmecêutica iria crescer 8,1% anualmente até 2010, atingindo 6,4 biliões por ano. Muitas formulações orais também emergiram, com efeitos benéficos similares aos de aplicação tópica. Uma grande percentagem de indústrias, desenvolvem produtos cosméticos baseando-se em evidências de efectividade que os princípios activos - antioxidantes, tais como a vitamina A C, E, os polifenóis do chá verde (GTP – *green tea polyphenols*), o resveratrol, entre outros - que utilizam têm no processo de fotoenvelhecimento.²⁸

Deste modo, o uso de antioxidantes tem vindo a aumentar, sendo cada vez mais aconselhados por dermatologistas como complemento de tratamentos, tanto na sua vertente tópica, como oral, de forma individual ou em associação, e usados unicamente ou combinados. A administração de antioxidantes em associação parece ser uma estratégia de tratamento mais efectivo pois, tal como já foi mencionado anteriormente, o uso concomitante de por exemplo as vitaminas E e C, gera um efeito sinérgico, potencializando os seus efeitos.^{3, 5, 6, 29, 30}

Os antioxidantes a nível cosmetológico podem então actuar por via tópica, através da incorporação em formulações aplicadas directamente na pele, ou através da via oral, em que há a ingestão de suplementos que vão actuar a um nível interno.³⁰

Seja qual for a sua via de administração, o objectivo geral é o mesmo: evitar o stress oxidativo, prevenindo a ocorrência de lesões inerentes a este, ou reparando danos já existentes.^{6, 21, 30, 31}

É importante então administrar estes compostos desde cedo, no sentido de prevenir as lesões, facultando à pele os nutrientes necessários para se tornar mais resistente, sem nunca haver um défice destes. Usados regularmente, exercem efeitos benéficos, sendo esta a razão pela qual são cada vez mais usados em produtos para cuidados

cutâneos: são eficazes na reparação da pele envelhecida pela exposição à luz, no tratamento do envelhecimento da pele, e na melhoria do aspecto e da qualidade da pele. Deste modo pensa-se que se consegue atrasar o envelhecimento cutâneo.^{1, 6, 21}

De entre os vários antioxidantes usados em cosmetologia, destacam-se os seguintes:

3.1. Vitamina A

A vitamina A é muito importante para a pele, sendo mesmo considerada uma molécula chave para o normal crescimento e diferenciação de importantes células cutâneas. Actua por ligação a receptores nucleares específicos, influenciando vários processos celulares, tais como reparação do DNA, expressão de genes, estímulo do crescimento e diferenciação de queranócitos, melanócitos, células de *Langerhans* e fibroblastos, assim como produção da matriz extracelular pelos fibroblastos.³²

Existem 5 formas desta vitamina, sendo que a primeira e mais importante é a sua forma alcoólica – o retinol - que se apresenta na forma *trans* (participa em todas as funções da vitamina A) e na forma *cis* (participa apenas no ciclo da visão). Este álcool, ao sofrer modificações químicas, pode dar origem a uma série de outros compostos. Os ésteres de retinol consistem na vitamina A ligada a um ácido gordo, sendo esta a forma em que a vitamina A é ingerida através dos alimentos de origem animal. A forma oxidada desta vitamina é denominada de retinal ou retinaldeído. Já o ácido retinóico (tretinoína), é o ácido da vitamina A, quando esta se oxida. Por último, existe ainda um precursor da vitamina A, a pro-vitamina A ou carotenóide - de onde se destaca o β -caroteno - sendo esta forma encontrada nos alimentos de origem vegetal.^{11, 32}

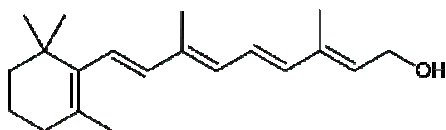


Figura 1 – Molécula de retinol¹⁶

A vitamina A é absorvida na pele, contribuindo para esta se manter macia e flexível, e tem ainda função barreira à perda de água, melhorando as propriedades da pele. Esta vitamina tem um papel importante no controlo da queratinização, fazendo com que a pele produza mais proteínas, tornando-a mais espessa, com uma camada de queratina bem formada. Uma vez que está envolvida em tantos aspectos, torna-se essencial para o normal funcionamento da pele, sendo a dose diária recomendada de

800 µg. O seu défice leva a uma menor produção de glucosaminoglicanos pelos fibroblastos repercutindo-se em secura da pele, rugas e aspereza ao tacto.^{1, 6, 33}

A vitamina A também é importante no aumento da elasticidade cutânea, em evitar a peroxidação dos lípidos, e a reduzir a rugosidade da pele após exposição a radiação UV. Segundo Walters e Roberts (2008), Cluver foi um pioneiro no reconhecimento de que a vitamina A tem um papel crucial na defesa da pele contra os danos da radiação UV, demonstrando que sempre que nos expomos ao sol, há degradação da molécula de vitamina A, não só na pele como no sangue. Com uma única incidência, há uma redução instantânea dos níveis de vitamina A na pele, onde os UVA podem penetrar. Como a vitamina A está envolvida no crescimento e diferenciação de muitas células da pele, com uma diminuição dos seus níveis, os queranócitos produzem menos queratina e ceramidas, essenciais para a protecção de barreira da pele. A camada córnea torna-se muito mais grossa e rugosa, em vez de ser compacta, mais fina e mais densa. Por outro lado, os queranócitos irradiados vão libertar precursores de metalo-proteinases de matriz, o que por norma seria controlado pela vitamina A, mas uma vez que há défice desta por irradiação com UV, há a destruição do colagénio. As células de *Langerhans* por outro lado, também não vão reconhecer alterações ao nível do DNA celular, o que conduz anos mais tarde, a queratoses e cancro da pele.^{1, 6} Tal como foi referido, após a exposição a radiação UV, há decréscimo dos níveis de vitamina A no organismo. Para a sua reposição, é mais eficaz a aplicação de uma formulação rica em vitamina A, do que a ingestão desta vitamina pela dieta, uma vez que enquanto que pela aplicação tópica, os níveis de vitamina A na pele são repostos em horas, pela via oral, este restabelecimento demora alguns dias.⁶

- Aplicação tópica

O envelhecimento prematuro da pele pode ser minimizado através de aplicações regulares de ácido retinóico a 0,1% (vitamina A ácida ou tretinoína). As modificações observam-se não só a nível clínico como também histologicamente, sendo estas alterações dermatológicas responsáveis pelo melhoramento das rugas. O ácido retinóico causa a acumulação de *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF-β1) epidérmica e dérmica, uma citocina conhecida por estimular a síntese de colagénio I e VII. Esta indução da formação de colagénio dérmico através da aplicação tópica do ácido retinóico foi demonstrada em estudos em animais, e posteriormente confirmado em estudos em humanos.^{1,36} Ainda que muito eficaz, o ácido retinóico é usado em tratamentos dermatológicos e não cosméticos, gerando muitas vezes irritação

cutânea, pelo que a nível cosmetológico, usa-se o retinol, que é melhor tolerado pela pele e demonstrou ser bastante eficaz.³⁵

Segundo Chen, *et al.*, a aplicação de retinol em produtos cosmetológicos e mesmo em protectores solares é frequente, contudo estudos realizados em animais sugeriram que este composto teria efeitos carcinogénicos quando exposto a radiação UV. O retinol foi então sujeito a variados estudos que comprovaram que o seu uso não tem qualquer efeito carcinogénico. Foi mesmo comprovado que a sua aplicação tópica aumenta a produção de colagénio e aumenta a espessura da epiderme.²¹

Já um estudo efectuado por Cho, *et al.* (2012), demonstrou que uma formulação constituída por retinol e determinados excipientes, aumentou a sua solubilização e deste modo, conseguiu também um aumento da sua concentração celular, pelo que se denota a importância do uso de veículos apropriados aquando a sua formulação.³⁶

Num estudo *in vivo* efectuado por Kafi *et al.*, (2007), foi aplicada uma formulação de retinol a 0,4% ou somente o seu veículo, 3 vezes ao dia durante 24 semanas a um total 36 idosos (dividos em 2 grupos: um ao qual era administrado retinol, o outro só o veículo). Este estudo demonstrou que o grupo tratado com retinol apresentou uma maior expressão de glucosaminoglicanos e consequentemente a aplicação tópica de retinol melhora as rugas associadas ao envelhecimento cutâneo.³⁴

- Aplicação oral

As evidências sobre o efeito da toma de vitamina A no tratamento dos vários sinais de fotoenvelhecimento são mínimas. Um estudo revelou que a toma de β -caroteno durante menos de 8 semanas, não demonstra qualquer efeito na protecção contra o aparecimento de eritema provocado pelo sol. Já outro estudo, demonstra que tomando este suplemento durante 12 a 24 semanas a dose de irradiação UV necessária para provocar eritema aumenta, verificando-se um aumento maior se se combinar este suplemento com vitamina E.²⁸

3.2. Vitamina E

A vitamina E (tocoferol) é um antioxidante lipossolúvel que está presente em vários alimentos. Destacam-se 8 compostos (4 tocoferóis e 4 tocotrienóis), sendo que na forma de α -tocoferol, a vitamina E vai eliminar radicais peróxilos, sendo esta uma importante função, pois permite manter a integridade de ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa, em membranas celulares, mantendo a sua bioactividade, sendo estes

lípidos bioactivos, importantes moléculas de sinalização. Esta vitamina confere assim protecção à membrana celular, actuando como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação.^{21, 33, 37, 38}

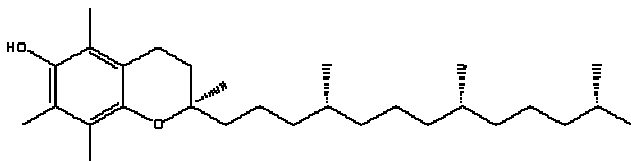


Figura 2 – Molécula de tocoferol¹⁶

Além de proteger as membranas das células e de neutralizar radicais livres, a vitamina E tem sido também diminui a degradação do colagénio pela enzima collagenase, facto demonstrado em estudos *in vitro*.³³

Estas importantes propriedades, sobretudo o facto de ser um importante antioxidante, faz com que seja muito utilizada na prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo, sendo veiculada quer em suplementos orais, como em produtos de uso tópico.

- Aplicação tópica

Demonstrou-se que a aplicação tópica de tocoferol entre 5% a 8%, pode melhorar os sinais do envelhecimento. Apesar de muitas formulações conterem esta vitamina na sua composição, muitas mostram-se ineficazes, podendo este facto ser explicado por diversas razões. Por um lado, a formulação pode ter uma concentração insuficiente de vitamina, por outro, pode também ser explicado pela molécula ser bastante instável, sendo facilmente oxidada quando exposta ao ar ou à luz, convertendo-se na sua forma inactiva; e por último devido ao facto da forma da molécula de vitamina E, não ter uma absorção e metabolização eficaz. Quando se consegue que uma formulação estável, liberte uma alta concentração de vitamina E não esterificada, esta vitamina tem de facto a propriedade de inibir o eritema provocado pela exposição aguda a radiação UV, edema, queimaduras solares, fotoenvelhecimento cutâneo, imunossupressão induzida por radiação solar e mesmo cancro da pele. É também um eficaz despigmentante, actuando a nível das manchas cutâneas. Foi verificado que pacientes que aplicaram vitamina E topicamente, ficaram com menos queimaduras solares e com um bronzado mais ténue.^{6, 39}

Como a vitamina E oxidada é regenerada pela vitamina C, tem-se verificado a junção destas duas vitaminas na composição de várias formulações, pois este efeito sinérgico existente entre elas, vai potenciar a eficácia da formulação em si.

Comparando com a administração individual de vitamina C, a combinação de 15% de ácido-L-ascórbico e 1% de α -tocoferol, duplica a protecção contra eritema induzido por UV, formação de células deficientes por exposição solar excessiva, e formação de dímeros de timina. O uso de agentes estabilizantes tais como ácido ferúlico (1,5%) e *phloretin*, potenciam esta associação, possivelmente por facilitar a entrada das vitaminas na célula. A vitamina E é também muitas vezes associada ao β -caroteno, uma vez que este se mostra mais eficaz quando interage com as espécies reactivas de oxigénio em tecidos com baixas tensões de O_2 , enquanto que a vitamina E se mostra mais eficiente quando há altas tensões de O_2 no meio.^{21, 37, 39, 40}

Estudos em humanos e animais, demonstraram a redução da peroxidação lipídica, fotoenvelhecimento, imunossupressão e fotocarcinogénese, após a aplicação tópica de vitamina E. A um nível molecular, tópicos α -tocoferol diminui os níveis de transcrição MMP-1 e inibe a formação de dímeros de timina, atrasando assim o processo de quebra de colagénio e mutagénese, respectivamente. Um facto curioso é que postula-se que a protecção contra a formação de dímeros, resulta da interacção do antioxidante com o radical livre, e não do efeito do protector solar *per se*.²¹

- Aplicação oral

A administração oral de α -tocoferol é benéfica no que concerne à sua capacidade anti-envelhecimento. Estudos demonstraram que a administração de α -tocoferol (400 IU/d) durante 8 semanas, aumentou a dose mínima necessária para provocar eritema. Tal facto foi potencializado com a administração conjunta de ácido ascórbico (2g/d + α -tocoferol a 1000 IU/d durante 8 dias).²⁸

3.3. Vitamina C

A vitamina C é um antioxidante hidrossolúvel, presente em quantidades apreciáveis na maior parte dos vegetais e frutos. A nível celular actua como cofactor em várias reacções enzimáticas, tendo um papel fundamental nas reacções de oxidação-redução, sendo deste modo considerada um potente antioxidante. A vitamina C confere então fotoprotecção no que concerne à radiação UVA e UVB, inibindo as lesões provocadas por estas radiações que favorecem o envelhecimento, podendo ser utilizada como um produto biológico fotoprotector de largo espectro.^{1, 33, 39}

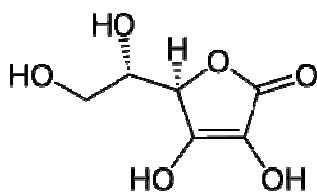


Figura 3 – Molécula de ácido ascórbico¹⁶

Para além da sua importante função fotoprotectora, a vitamina C tem outras propriedades tais como clarear a hiperpigmentação - promovendo a redução da produção de melanina -, melhorar uma grande variedade de dermatoses inflamatórias, e promover a síntese de colagénio, activando cerca de 4 genes responsáveis pela activação de colagénio, sendo também necessária na hidroxilação da lisina e prolina em procologénio. Tal como já foi dito, é também importante para a reactivação da vitamina E oxidada, sendo por isso importante a sua junção a esta vitamina nos cosméticos, havendo um efeito sinérgico entre ambas, particularmente na protecção UV.^{6, 31, 39, 41}

- Aplicação tópica

Um estudo efectuado por *Kashara* e *Kawashima*, revelou que o tratamento com vitamina C tópica, reduz o eritema induzido pelas radiações UVB, conferindo aos cosméticos uma acção profiláctica de fotoprotecção.^{1, 39}

Dois estudos realizados a voluntários que aplicaram vitamina C tópica a 5% durante seis meses, comparada com placebo, demonstraram melhoria clínica, histológica e ultraestrutural significativas e, na derme, aumento da expressão do RNAm para colagénios I e III, das enzimas relacionadas à síntese de colagénio e dos inibidores teciduais da metaloproteinase 1. Outro estudo avaliou o efeito da vitamina C a 10%, aplicando-se na metade da face de 10 voluntários esta vitamina durante 12 semanas, demonstrando melhoria clínica e formação de colagénio no exame histopatológico.^{27, 32} Há ainda evidências de que a aplicação de vitamina C a 3% durante 12 semanas, pode reduzir as rugas faciais.⁴²

Apesar de muitas formulações conterem esta vitamina, muitas não são na realidade efectivas. Tal facto deve-se a variadas razões, nomeadamente a muitas terem uma baixa concentração, insuficiente para serem eficazes (produtos contendo vitamina C a 10% mostraram efeitos positivos no tratamento da pele fotoenvelhecida, havendo já no mercado formulações com 20%); devido ao facto do ácido ascórbico ser bastante

instável, sendo facilmente degradado quando exposto ao ar ou à luz; e por último devido à forma da molécula que não penetra facilmente no estrato córneo e passa com dificuldade pela parede celular, uma vez que é uma molécula hidrossolúvel e não há receptores para o ácido ascórbico na célula, pelo que a sua absorção e metabolização na pele não é eficaz.^{6, 21, 31, 39, 41}

A penetração do ácido-L-ascórbico é então difícil, pois para penetrar o estrato córneo, a molécula tem que perder a sua carga iónica, e a formulação tem que ter um pH menos que 3,5, o que torna o grupo hidroxilo instável. Para se contornar esta dificuldade, muitas formulações usam substitutos esterificados mais estáveis, tais como ascorbil-fosfato de magnésio (ou sódio). Esta também é solúvel em água mas é captada para as células muito mais eficientemente. Dentro das células o composto é convertido em ácido ascórbico, fosfato e magnésio (sódio). Além da maior facilidade de penetração na célula, estas soluções são também mais estáveis, e consegue-se com quantidades menores, a mesma quantidade efectiva de ácido ascórbico dentro da célula. Uma vez que o ácido ascórbico pode ser demasiado agressivo para pessoas com pele sensível, a sua aplicação pode também ser feita na forma de ésteres. Contudo, por outro lado, estas duas formas têm propriedades antioxidantes inferiores e não se encontraram os mesmos níveis de actividade *in vivo*.^{6, 21}

- Aplicação oral

As reservas corporais desta vitamina são de 1500 mg, as quais diminuem notavelmente com a exposição a raios UV, sendo a dose diária recomendada é de 60 mg.³³

A toma de vitamina C em combinação com vitamina E, parece prevenir o aparecimento de eritema e inflamação após exposição a radiação UV. Segundo o que vem descrito no livro Natural Medicines Comprehensive Database, este efeito parece não ser observado aquando da não combinação com vitamina E.⁴²

3.4 - Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10) ou ubiquinona é um antioxidante lipofílico que é encontrado em todas as células humanas, fazendo parte da cadeia transportadora de electrões, responsável pela produção de energia, sendo que até 95% dos requisitos de energia do corpo são fornecidos pela CoQ10.³³

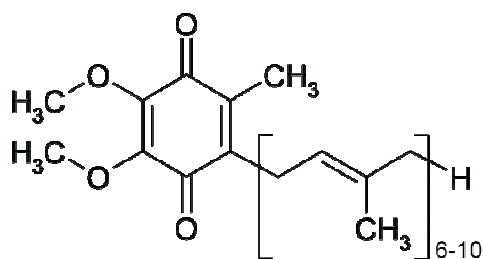


Figura 4 – Molécula de Coenzima Q10.⁴³

Para além da inibição da peroxidação lipídica nas células membranares e lipoproteínas de baixa densidade, a CoQ10 tem propriedades antiapoptóticas, sendo que com o passar dos anos, a presença desta substância nas células vai diminuindo. Um estudo revela que a CoQ10 induz protecção antioxidante contra o *stress* oxidativo produzido pela radiação UVA nos queratinócitos, tendo também a capacidade de suprimir a acção da collagenase após a exposição a radiação UV, aumenta a oxigenação tecidual e melhora a elasticidade da pele.⁴⁴

Num estudo *in vivo*, foi demonstrado que a CoQ10 reduz a produção de espécies reactivas de oxigénio, assim como minimiza o dano ao DNA induzido pela irradiação UVA em queratinócitos humanos. Para além disso, foi também demonstrado que a CoQ10 reduz as MMPs induzidas por UVA em cultura de fibroblastos dérmicos humanos, e inibe a produção de IL-6 (que estimula os fibroblastos da derme).⁴⁴

Já num estudo clínico, realizado por Inui *et al.*, observou-se que o uso de uma formulação contendo CoQ10 a 1% durante cinco meses, reduziu o *score* para rugas na observação clínica, feita pelo dermatologista.^{44, 45}

Em conjunto, esses resultados sugerem que a CoQ10 é benéfica para a pele humana, uma vez que tem a capacidade de rejuvenescê-la.⁴⁴

Ainda não foram descritos efeitos colaterais após aplicação tópica, sendo que por esta razão e pelas propriedades acima referidas, é muito utilizada em produtos cosméticos.

3.5. Carotenóides

Os carotenóides são um grupo de moléculas com propriedades antioxidantes, que não são produzidas pelo organismo, pelo que a sua presença no organismo se deve à alimentação e à ingestão de suplementos contendo estes compostos. Estão presentes em bactérias e plantas (cenoura, tangerina, abóbora), estando identificados mais de

600 carotenóides, os quais são divididos em dois grandes grupos: carotenos (hidrocarbonetos puros); e xantofilas (hidrocarbonetos que possuem grupos funcionais oxigenados). Destes, apenas catorze são biodisponíveis, nomeadamente a luteína, licopeno, α -caroteno, β -caroteno, gama-caroteno, zeaxantina, astaxantina, entre outros, contudo destaca-se o licopeno e β -caroteno pois são os principais carotenóides presentes na pele, representando 70% do seu total neste órgão.^{6, 40, 46}

Os carotenóides são eficazes contra a acção destrutiva dos radicais livres e outras substância reactivas, impedindo a propagação da reacção em cadeia de oxidação-redução, e por conseguinte, promovem a cessação, actuando como substrato para as espécies reactivas de oxigénio ou produtos desencadeantes (provenientes de uma reacção de uma espécie reactiva de oxigénio com um substrato), evitando assim a formação de novos produtos desencadeantes que dariam continuidade à reacção em cadeia. Durante este processo, a energia dos radicais excitados, é transferida para as moléculas carotenóides, que após interacção com compostos envolventes, voltam à forma de carotenóide e dissipam o excesso de energia sob a forma de calor. Uma mesma molécula de carotenóide, consegue assim, neutralizar vários radicais livres, antes de ser destruída.^{6, 40, 46}

Todos os carotenóides têm propriedades antioxidantes, porém apenas alguns são convertidos pelo organismo em retinol (forma activa da vitamina A), sendo por esta razão denominados pró-vitamina A (α -caroteno e β -caroteno).⁴⁷

- *Licopeno e β -caroteno*

O licopeno um carotenóide que se encontra principalmente em tomate maduro. Tem uma actividade antioxidante e reestruturante da pele, pois estimula a divisão dos queranócitos e controla a sua diferenciação, o que favorece a espessura e a organização da epiderme.³³

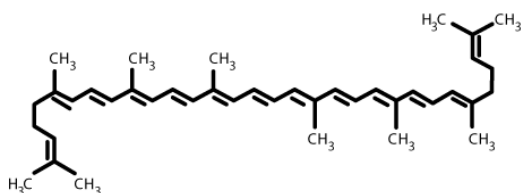


Figura 5 – Molécula de licopeno.⁴⁸

Durante algum tempo, foi atribuída uma função pro-oxidante ao β -caroteno, ou seja pensava-se que este composto promovia a oxidação em vez de proteger as células em tecidos com pressão de oxigénio elevada. Contudo, estudos pormenorizados revelaram que o β -caroteno auto-oxida-se, denotando-se um decréscimo da acção antioxidante. Para contornar este facto, recomenda-se a associação com vitamina E, que tal como já foi dito, actua eficazmente em tecidos sob altas tensões de oxigénio, ao contrário do β -caroteno, que actua mais eficazmente em concentrações baixas. A acção antioxidante deste caroteno, também é influenciada pela sua concentração plasmática, observando-se que concentrações acima dos 4-5 μ M afectam a sua capacidade protectora e/ou a revertem em pró-oxidativa, podendo inclusive, promover uma lesão do DNA. Assim, sob condições fisiológicas de pressão de oxigénio e adequadas concentrações plasmáticas de beta-caroteno, este composto é capaz de prevenir danos celulares, diminuir os níveis de espécies reactivas de oxigénio no meio intra-celular, reduzindo deste modo os riscos de lesão de material genético.^{37, 40}

Um estudo efectuado por Darwin *et al.* teve como objectivo investigar a distribuição dos carotenóides nas diferentes regiões do corpo (palma da mão, antebraço, costas e testa) em voluntários saudáveis. Conclui-se que a distribuição de licopeno e β -caroteno depende muito do sítio do corpo e que existem diferenças inter-individuais significativas, que são explicadas pelo diferente estilo de vida dos voluntários. Assim, verificou-se que a presença destes carotenóides era maior em vegetarianos e menor em fumadores, em pessoas em condições de stress e com hábitos alcoólicos. A maior concentração de carotenóides foi encontrada na testa e palma da mão, onde há uma maior densidade de glândulas sudoríparas.⁴

Foi também observado que os voluntários com maior concentração de antioxidantes, tinham a pele com um aspecto mais jovem, sobretudo no que concerne à presença de sulcos e rugas. Para quantificar este facto, foi efectuado um estudo, onde se relacionou a estrutura da epiderme (profundidade e densidade das rugas e sulcos) com a concentração de licopeno e β -caroteno na pele. Não se encontrou grande correlação entre o estado da pele e a idade dos voluntários, contudo verificou-se uma forte correlação entre a concentração de licopeno e a rugosidade da pele.⁶

Um outro estudo revelou que a toma de β -caroteno durante menos de 8 semanas, não demonstra qualquer efeito na protecção contra o aparecimento de eritema provocado pelo sol. Já outro estudo, demonstra que tomando este suplemento durante 12 a 24 semanas a dose de irradiação UV necessária para provocar eritema aumenta, verificando-se um aumento maior se se combinar este suplemento com vitamina E.²⁷

Rizman *et al.*, realizaram um estudo onde foram verificar se o licopeno protege a pele humana contra os efeitos induzidos pelo *stress* oxidativo proveniente da radiação UV, nomeadamente eritema e dano no DNA mitocondrial. Para tal, 20 mulheres ingeriram 55g de pasta de tomate (16mg de licopeno) durante 12 semanas, concluindo-se que esta substância confere protecção contra os danos da radiação UV, não só agudos como potenciais danos a longo termo.⁴⁸

Já Stahl e Sies (2012) referem que a fotoprotecção dada pela ingestão de alimentos ricos em licopeno e β -caroteno, é mais baixa do que pela aplicação tópica destes constituintes. Ainda assim, a sua ingestão aumenta as defesas da pele e contribui para uma manutenção saudável desta, não devendo portanto ser desconsiderada.⁴⁹

3.6. Polifenóis

A maioria dos polifenóis são pigmentos, tipicamente amarelos, vermelhos ou roxos, que diferem estruturalmente entre si, havendo portanto muitos tipos de polifenóis. Quando aplicados topicamente, conseguem prevenir a penetração da radiação na pele, sendo eficazes a evitar a absorção de todo o espectro UVB, parte do UVA e UVC. Por esta razão, estes compostos são considerados fotoprotectores, e consequentemente reduzem a inflamação, previnem o *stress* oxidativo e o dano de moléculas ao DNA, por irradiação cutânea com UV. A elevada capacidade antioxidante destes compostos, faz com que sejam úteis na prevenção de doenças relacionadas com *stress* oxidativo, nomeadamente o fotoenvelhecimento.^{5, 17, 50}

Os polifenóis encontram-se presentes em várias plantas, incluindo frutas, vegetais, nozes, flores entre outros, sendo que na nossa dieta, encontramos vários produtos que contêm importantes polifenóis, tais como no vinho tinto (*resveratrol*) no chá verde (polifenóis do chá verde - GTPs), cacau e sementes de uvas (proantocianidinas), no cardo de leite (silimarina), entre outros.^{5, 6}

Abaixo, pode-se encontrar de forma resumida, algumas considerações acerca das diferentes classes e subclasses de polifenóis.

TABELA 4: Breve descrição e fontes de polifenóis.^{5, 17}

Classes de polifenóis	Descrição	Fonte
Ácidos fenólicos	São moléculas simples, tais como o ácido cafeico e ácido cumárico. Formam um grupo diverso, amplamente distribuído, que inclui os ácidos hidroxibenzóico e ácidos hidroxicinâmicos. Compostos de ácidos	Romãs (ácido elágico) Café (ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido p-cumárico) Bagas (ácido

	hidroxicinâmicos (p-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico) ocorrem mais frequentemente na forma de ésteres simples com ácidos hidroxicarboxílicos ou de glicose, enquanto que os compostos de ácido hidroxibenzóico (p-hidroxibenzóico, ácido gálico, ácido elágico) estão presentes principalmente na forma de glicosídeos.	gálico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido cafeico, ácido p-cumárico e ácido vanílico).
Flavonóides	A estrutura polifenólica dos flavonóides e taninos torna-os bastante sensíveis a enzimas oxidativas. - <i>Silimarina</i> Redução da resposta inflamatória (inibição do aumento da expressão da COX-2 e metabolitos das prostaglandinas); Decréscimo na infiltração de leucócitos inflamatórios na pele; Diminuição da actividade da mieloperoxidase; Diminuição do eritema.	Leite cardo
	- <i>Antocianinas e antocianidinas</i> são um grande grupo de pigmentos hidrossolúveis.	Frutas, verduras e flores, particularmente em uvas, extratos de sementes de uvas e bagas (mirtilo).
	- <i>Catequinas ou flavanóis</i> Inibem alguns radicais livres, tais como o H_2O_2 , entre outros; Actua a nível da inflamação, reduzindo a expressão da COX-2 e prostaglandinas. Inibe o dano induzidas às moléculas de DNA pela radiação UV. Promove mecanismo de reparação do DNA	Folhas de chá (chá verde) e sementes de uva.
	- <i>Flavonas</i> Apigenina, luteolina.	Camomila na forma de apigenina
	- <i>Flavonóis</i> Mais comuns: quercetina, canferol e miricetina	Cebolas, maçãs, vinho tinto, bróculos e Ginkgo-biloba.
	- <i>Flavononas</i> Hesperidina and naringina.	
	- <i>Isoflavonas</i> Genisteina - aplicação tópica reduziu lesões oxidativas do DNA induzidas por radiação UV	Soja
Lignanas		Nozes e cereais.
Proantocianidinas	Redutores em reacções de oxidação-redução; Inibição de radicais livres tais como o H_2O_2 ; Quelação de metais iónicos; Redução da resposta inflamatória provocada pela radiação UV; Decréscimo na infiltração de leucócitos inflamatórios na pele; Decréscimo da actividade da mieloperoxidase; Diminuição do eritema provocado pela radiação.	Uvas, vinho tinto e casca de pinheiro, nozes
Procianidinas		Uvas, vinho tinto, cacau e maçãs
Estilbenos	<i>Resveratrol</i> Inibe alguns radicais livres, tais como o H_2O_2 , entre outros; Actua a nível da inflamação, reduzindo a expressão da COX-2 e prostaglandinas.	Vinho tinto, uvas (pele), amendoins, amoras
Taninos		Vinho tinto, chá e nozes

Destes, destacam-se o chá verde e o resveratrol, pelas suas importantes propriedades na prevenção do fotoenvelhecimento.

- *Chá verde*

O chá verde é obtido através da planta *Camellia sinensis* e os seus derivados, e além de ser consumido por quase um terço da população mundial, encontra-se também em produtos para uso tópico, sendo muito usado em cosmetologia, devido a ser uma poderosa fonte de polifenóis. Os principais componentes químicos da planta são as catequinas, as teaflavinas e os flavonóides, que totalizam cerca de 30% do peso seco das folhas. A maioria dos polifenóis do chá verde são as catequinas, sendo as quatro principais catequinas a (-)-epicatequina (EC), (-)-epicatequina-3-galato (GEC), (-)-epigallocatequina (EGC) e (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), sendo esta última a mais potente.^{32, 51, 52}

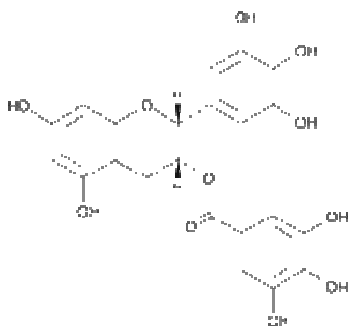


Figura 6 – Molécula de catequina EGCG.⁵

As epicatequinas, impedem a penetração da radiação UVB, evitando os seus efeitos sobre as células, inclusive o eritema e a imunossupressão, neutralizam radicais livres, e são também quelantes de metais (o que reduz a sua absorção) e inibidores de lipoperoxidação.^{32, 51, 52}

Os polifenóis do chá verde (GTP) têm assim várias propriedades, nomeadamente antioxidantes, anti-inflamatórias e anticarcinogénicas - mais propriamente contra o carcinoma de células escamosas, capacidades suportadas por diversos estudos. A inibição da oxidação de proteínas, induzida por UVB, através da aplicação de GTP pode resultar numa redução do fotoenvelhecimento, mais especificamente, pode impedir o envelhecimento prematuro da pele.^{5, 6, 51, 52}

- Aplicação tópica

A aplicação tópica com GTP (EGCG) antes da exposição solar, reduz a resposta inflamatória, denotando-se um decréscimo na infiltração de leucócitos inflamatórios na pele (que induzem a produção de peróxido de hidrogénio e consequentemente *stress* oxidativo) na derme e epiderme, e na actividade mieloperoxidase, observando-se também uma diminuição do eritema. Concluiu-se assim, que a aplicação de EGCG pode revelar-se benéfica na melhoria dos efeitos prejudiciais causados pela radiação UVB, podendo induzir efeitos preventivos ao actuar em diferentes sítios activos da cadeia de oxidação-redução, reduzindo o aparecimento de espécies reactivas de oxigénio.⁵

Outro estudo, realizado em pele humana, demonstrou que uma solução composta por fracções do chá verde, em concentrações de 1-10%, preveniu o eritema induzido pela radiação UV. Tal facto foi analisado por microscopia, onde se verificou a redução do número de células danificadas por queimadura solar, e o dano às células de Langerhans, tendo-se obtido uma protecção máxima com a concentração a 10%.³²

Já Chen *et al.*, refere que a aplicação tópica de polifenóis do chá verde, nomeadamente de EGCG, tem propriedades anti-inflamatórias e anticarcinogénicas e ainda inibe a actividade da collagenase. Foram ainda examinados em estudos em humanos, a depleção de eritema.²¹

- Aplicação oral

Foi demonstrado num estudo in vivo, que a administração por via oral de GTP, inibe o aumento da expressão da COX-2 e metabolitos das prostaglandinas, importantes marcadores da inflamação, e promotores de tumores. Foi também observado a inibição do edema cutâneo após exposição aguda a radiação UV, e também do eritema.⁵

Um estudo realizado por Ellinger *et al.* (2011), demonstrou que o consumo regular de 0,6-1,5 L de chá verde, aumenta os efeitos antioxidantes e reduz a peroxidação lipídica, o que contribui para proteger as células do fotoenvelhecimento.⁵³

- Aplicação tópica e oral

Bagatin (2008), refere a associação da aplicação tópica do extrato do chá verde em creme a 10%, e um suplemento oral de 300 mg (ambos administrados duas vezes ao

dia durante oito semanas), o que demonstrou uma melhoria histológica no conteúdo do tecido elástico.³²

Noutro estudo, concluiu-se que a administração tópica de EGCG e a administração oral de GTP, inibe a destruição de enzimas de defesa antioxidantes, tais como a catalase, glutathione-peroxidase, superóxido-dismutase e os níveis de glutathione, aquando a por radiação UVB.⁵

- *Resveratrol*

O resveratrol, é um estilbeno (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) encontrado em diversos alimentos - casca de uva preta, vinho tinto, amoras, amendoins, entre outros - nomeadamente vegetais, conferindo protecção contra bactérias, fungos e outros agentes agressores.^{3, 16}

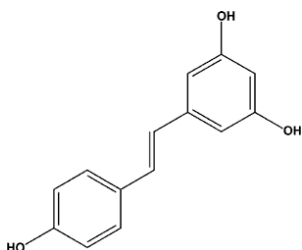


Figura 7 – Molécula de Resveratrol.⁵⁴

Este composto pode ser encontrado em mais de 70 espécies de plantas, variando de espécie para espécie a concentração do mesmo, existindo também diferenças inter-espécies, devido à localização geográfica e/ou o tipo de solo onde se encontram.

Apesar de já ser sintetizado e comercializado sob diversos tipos de produtos, o resveratrol provém da *Polygonum capitatum*, que contém cerca de 187mg/Kg da molécula, sendo esta a fonte de maior quantidade e facilidade de extracção deste composto. Esta molécula existe na natureza na forma de dois isómeros, cis e trans, sendo que a forma mais frequente é a de trans-resveratrol. A dose diária ideal de resveratrol é de 400mg, correspondendo a cerca de 1000 litros de vinho. Desta forma, surge uma maior necessidade de investimento e desenvolvimento em técnicas de isolamento do composto de modo a que possa ser administrado isoladamente e em diversos tipos de formulações.^{3, 16, 54}

Existem fortes evidências de que esta molécula possui várias propriedades terapêuticas. Primeiramente foi estudada a capacidade antioxidante e protectora contra doenças cardiovasculares. Mais tarde demonstrou-se a propriedade

quimiopreventiva (por acção antioxidante e antimutagénica) no que respeita a 3 dos maiores fases da carcinogénese: iniciação (induz enzimas metabolizadoras de fármacos de fase 2), promoção (inibe a função da ciclooxigenase e hidroperoxidase) e progressão (induz a diferenciação de células humanas de leucemia promielocítica). Foi ainda verificado que este composto também desempenha um importante papel na prevenção de doenças degenerativas – Alzheimer -, e no fortalecimento do sistema imunitário.^{3, 55}

Em 2003, foi efectuado um estudo em Howitz, que demonstrou as propriedades antienvhecimento do resveratrol, averiguando-se que este composto aumenta a estabilidade do DNA e tempo de vida da levedura *Saccharomyces cerevisiae* em cerca de 70%. Em 2004 e 2007 os mesmos resultados foram obtidos na mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*, e na lombriga *Caenorhabditis elegans* respectivamente. Por último, em 2006 foi documentado o efeito antioxidante do resveratrol em vertebrados, um peixe da espécie *Nothobranchius furzeri*, aumentando o seu tempo de vida em 56%.⁵⁴

O resveratrol está envolvido na activação de uma família de genes (SIRT1) que codificam proteínas que têm um papel fundamental na reparação do DNA, metabolismo e inibição de carcinogénese. Esta família de genes regula diferentes processos celulares, nomeadamente a proliferação, diferenciação e apoptose celular. A aplicação tópica de resveratrol, antes da exposição a radiação UVB, resultou uma significativa inibição do edema cutâneo, na diminuição da resposta hiperplástica, infiltração de leucócitos e COX-2 (envolvido na resposta inflamatória) e actividade descarboxilase ornitina uma enzima envolvida no aparecimento de cancro da pele associado a exposição a UVB.^{3, 5, 6, 56}

Evita também a peroxidação de lípidos da membrana, reduz os efeitos tóxicos dos intermediários de oxigénio reactivos, na produção de peróxido de hidrogénio e neutraliza radicais livres impedindo assim a oxidação de colagénio, que por sua vez dá suporte à pele retardando assim a formação de rugas, sendo por isso um importante composto com propriedades antienvhecimento.^{3, 5, 6}

Os mecanismo de acção do resveratrol ainda não está totalmente esclarecido, contudo alguns estudos indicam que esta molécula activa SIRT1 estando implicados na reparação dos danos de DNA. Outra teoria relaciona o resveratrol com a activação do SIRT1 e a restrição calórica, havendo a mimetização dos efeitos bioquímicos aquando da restrição calórica.^{3, 5, 54}

Ainda não existem estudos efectuados em relação à administração por longos períodos deste composto, pelo que a segurança da molécula ainda não está totalmente esclarecida. Existe mesmo um estudo que teoriza que o resveratrol pode estimular o aparecimento de células cancerígenas na mama, uma vez que a estrutura química do resveratrol é bastante similar à de fitoestrogénios. Por outro lado, outro estudo revela o contrário; que a toma de resveratrol é inversamente relacionada com o risco de cancro da mama, actuando diminuindo a progressão da doença.^{3, 5, 54}

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Com o aumento da esperança média de vida, tem-se observado cada vez mais as evidentes alterações a que a pele está sujeita. Este órgão reflecte optimamente o envelhecimento, espelhando não só a acumulação de anos *per si*, como também as agressões externas a que a pele está sujeita ao longo desse tempo.

O grande factor responsável pelo envelhecimento extrínseco é o sol. Durante anos, foi incutida na sociedade a necessidade de usar um creme com factor de protecção solar, com o intuito de evitar queimaduras solares. Hoje sabe-se que o uso deste produto, deve ser constante e regular, evitando assim lesões celulares, que mais tarde se repercutem em envelhecimento cutâneo e até mesmo em graves patologias.

Outra das formas de combater os malefícios do sol, é através do uso de antioxidantes, quer por via oral, como por via tópica, que visam prevenir ou corrigir lesões resultantes dos radicais livres produzidos pela radiação UV, e até mesmo os radicais livres gerados nos processos metabólicos do organismo, que também têm influência no envelhecimento cutâneo.

Existem várias moléculas com propriedades antioxidantes, umas alvo de bastantes estudos, tais como a vitamina A ou a vitamina C, e outras que demonstram grande potencial, mas que ainda necessitam de alguns estudos, tal como o resveratrol.

TABELA 5: Diferentes antioxidantes e evidências acerca da aplicação tópica e oral

	Aplicação	
	Tópica	Oral
Vitamina A	- Aumenta a produção de colagénio;²¹ - Aumenta a espessura da epiderme;²¹ - Melhora as rugas associadas ao envelhecimento cutâneo.³⁴	- Evidências mínimas sobre o efeito nos vários sinais de fotoenvelhecimento;²⁷ - Toma de β-caroteno durante 12 a 24 reduz aparecimento de eritema - Melhor efeito quando combinado com vitamina E.²⁷
Vitamina E	- Tocoferol 5% - 8%:^{6, 39} - melhora os sinais de envelhecimento; - inibe eritema, edema, queimaduras solares, fotoenvelhecimento cutâneo, imunossupressão e cancro da pele; - despigmentante. - Atrasa processo de quebra de colagénio e mutagénese.	-Toma de α-tocoferol (400 IU/d) durante 8 semanas aumenta a dose mínima necessária para provocar eritema;²⁷ - Melhor efeito com a administração conjunta de ácido ascórbico (2g/d + α-tocoferol a 1000 IU/d durante 8 dias).²⁷

Vitamina C	- Reduz o eritema induzido pelas radiações UVB; - Acção profilática de fotoprotecção;^{1, 39} - Vitamina C a 5% durante seis meses melhora clínica, histológica e ultraestrutural significativas; - Vitamina C a 10% durante 12 semanas, demonstrando melhora clínica e formação de colagénio no exame histopatológico;^{27, 32} - Vitamina C a 3% durante 12 semanas, demonstra evidências de que pode reduzir as rugas faciais.⁴²	- Reservas corporais são de 1500 mg; - Reservas diminuem com a exposição a raios UV;³³ - A toma de vitamina C em combinação com vitamina E, parece prevenir o aparecimento de eritema e inflamação após exposição a radiação UV;⁴² - Efeito não observado aquando da não combinação com vitamina E.⁴²
CoEnzima Q10	- Protecção antioxidante contra <i>stress</i> oxidativo produzido pela radiação UVA nos queranócitos;⁴⁴ - Suprime a acção da collagenase após a exposição a radiação UV;⁴⁴ - Aumenta a oxigenação tecidular e melhora a elasticidade da pele;⁴⁴ - Reduz as MMPs induzidas por UVA em cultura de fibroblastos dérmicos humanos;⁴⁴ - CoQ10 a 1% durante cinco meses, reduz o <i>score</i> para rugas;^{44, 45}	
Carotenóides	- Forte correlação entre a concentração de licopeno e β-caroteno e aspecto mais jovem da pele, sobretudo no que concerne à presença de sulcos e rugas na pele.⁶	- Ingestão de 55g de pasta de tomate (16mg de licopeno) durante 12 semanas, demonstrou protecção contra os danos da radiação UV, não só agudos como potenciais danos a longo termo.⁴⁸
Polifenóis	- EGCG antes da exposição solar, reduz a resposta inflamatória e eritema, tem efeitos anticarcinogénicas e inibe a actividade da collagenase;^{5,21} - EGCG efeitos preventivos ao actuar em diferentes sítios activos da cadeia de oxidação-redução, reduzindo o aparecimento de espécies reactivas de oxigénio;⁵ - Chá verde de 1% -10% previne o eritema induzido pela radiação UV (protecção máxima com a concentração a 10%);³² - Resveratrol antes da exposição a radiação UVB: - inibe aparecimento de edema cutâneo; - diminui a resposta hiperplástica, infiltração de leucócitos e COX-2; - evita peroxidação de lípidos da membrana; - impede oxidação de colagénio.^{3, 5, 6}	- GTP, inibe o aumento da expressão da COX-2 e metabolitos das prostaglandinas, importantes marcadores da inflamação, e promotores de tumores. Foi também observado a inibição do edema cutâneo após exposição aguda a radiação UV, e também do eritema;⁵ - Consumo regular de 0,6-1,5 L de chá verde, aumenta os efeitos antioxidantes e reduz a peroxidação lipídica, o que contribui para proteger as células do fotoenvelhecimento.⁵³

A aplicação de retinol em produtos cosmetológicos é frequente.²¹ Estudos efectuados por Kaczvinsky *et al.*, demonstraram que hoje em dia, conseguem-se ter resultados tão eficazes com o uso de retinol como de tretinoínas, com a vantagem de que os primeiros são melhor tolerados pela pele, geram um melhor conforto para a pele e o próprio utente, o que facilita a adesão ao regime cosmetológico. Para que se comecem a denotar efeitos da ingestão desta vitamina, ela tem que ser ingerida pelo menos durante 12 semanas, pelo que para a reposição dos seus níveis na pele, é mais eficaz a aplicação de uma formulação rica neste composto, uma vez que a reposição demora horas.

As vitaminas E e C são moléculas instáveis pelo que a sua formulação deve ser cuidada, tendo-se em conta não só este facto, como também a sua difícil absorção e metabolização. O seu efeito antioxidante é potenciado com a combinação destas duas vitaminas, assim como de agentes estabilizadores tais como o ácido ferúlico (1,5%) e *phloretin*, ou mesmo de substitutos esterificados no caso da vitamina C. Há que ter em atenção que estes substitutos, não têm o mesmo poder antioxidante que a vitamina C, o que pode alterar a eficácia da formulação.^{6, 21}

Já em relação à Coenzima Q10, ainda não foram descritos efeitos colaterais após aplicação tópica, sendo que por esta razão e pelas propriedades que apresenta, é muito utilizada em produtos cosméticos. Estudos efectuados demonstraram a suas propriedades antioxidantes pelo que a sua aplicação é benéfica para a pele, tendo a capacidade de rejuvenescê-la.⁴⁴

Relativamente aos carotenóides licopeno e β -caroteno, estudos demonstraram que áreas do corpo com grande concentração destes antioxidantes, apresentavam melhor aparência do que as menos concentradas. Stahl e Sies (2012) referem que a fotoprotecção conferida pela ingestão de alimentos ricos nestes constituintes, é mais baixa do que pela aplicação tópica destes constituintes, contudo os seus benefícios são grandes, sendo desta forma considerados importantes antioxidantes.⁴⁹

No caso dos polifenóis do chá verde, a associação da aplicação tópica e administração oral é bastante aconselhada, não só pelas melhorias histológicas apresentadas, como à própria prevenção da destruição de enzimas de defesa antioxidante. Já o resveratrol demonstrou ter uma enorme diversidade de acções terapêuticas, chegando mesmo a ser considerada uma “supermolécula” pela comunidade científica. Por outro lado,

ainda não foram efectuados estudos relativos ao uso regular e a longo prazo do resveratrol, pelo que há algum receio no que concerne à segurança desta molécula.

Apesar de já se usarem antioxidantes em cosmetologia há alguns anos e de já terem sido efectuados bastantes estudos nesta área, considero que muitos mais estudos devem ser feitos, não só com o intuito de averiguar a segurança do uso destes compostos a longo prazo, como também para tentar descobrir novos sinergismos entre moléculas e sobretudo novas formas de veiculação destas. Um dos obstáculos com que ainda nos deparamos, é como conseguir veicular a molécula sem perder a sua eficácia, pelo que na minha opinião, uma futura área de interesse neste âmbito, pode passar pela veiculação destes compostos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Barata AF. Cosméticos, Arte e Ciência, 2002, Lidel, Lisboa
- 2 - Nkengne A; Bertin C.Source. Aging and facial changes-documenting clinical signs, part 1: clinical changes of the aging face. *Skinmed*. 2012 Sep-Oct;10(5):284-9.
- 3 - Ndiayea M; Philippea C; Mukhtara H; Ahmada N. The Grape Antioxidant Resveratrol for Skin Disorders: Promise, Prospects, and Challenges. *Arch Biochem Biophys*. 2011 April 15; 508(2): 164–170.
- 4 - Evans JA; Johnson EJ. The Role of Phytonutrients in Skin Health, Boston, 2010
- 5 - Nichols JA; Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*. 2010; 302:71–83.
- 6 - Walters et al. Dermatologic, Cosmeceutic and Cosmetic Development – Therapeutic and Novel Approaches, 2008, Informe Healthcare, New York.
- 7 - Farris P. Idebenone, green tea, and Coffeeberry extract: new and innovative antioxidants., *Dermatol Ther*. 2007 Sep-Oct;20(5):322-9., USA
- 8 - Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):263-9.
- 9 - Griffiths TW. Cosmeceuticals: coming of age. *Br J Dermatol*, 2010; 162 (3): 469-470
- 10 - Mitsui, T. New Cosmetic Science. 1998, Elsevier Science B. V., Amsterdam
- 11 - Piccardi N, Manissier P. Nutrition and nutritional supplementation: Impact on skin health and beauty. *Dermatoendocrinol*. 2009 Sep; 1(5): 271-4.
- 12 - Rabe JH; Mamelak AJ; McElgunn PJ; Morison WL; Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul;55(1):1-19.
- 13 - Fotoenvelhecimento, Harvard Medical School (2011) in [http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas\\$Detail?idDoencas=AZD0008_067](http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas$Detail?idDoencas=AZD0008_067), acedido em 5 de Novembro de 2012

- 14 - Fotoenvelhecimento, in <http://www.sbcd.org.br/pagina/1718>, Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica, acedido em 15 de Novembro de 2012
- 15 - Raja K; Sivamani MS; Crane L; Dellavalle. The benefits and risks of ultraviolet tanning and its alternatives: the role of prudent sun exposure. *Dermatol Clín.* 2009 April; 27(2): 149-vi
- 16 - Saraf S; Kaur CD. Phytoconstituents as photoprotective novel cosmetic formulations. *Pharmacogn Rev.* 2010 Jan;4(7):1-11.
- 17 - White PO; Tribout H; Baron E. Protective Mechanisms of Green Tea Polyphenols in Skin Department of Dermatology, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, USA, 2012
- 18 - Barreiros A; David J. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesas do organismo. *Quim. Nova*, Vol. 29, No. 1, 113-123, 2006
- 19 - Ferreira ALA; Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo, *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.43 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1997
- 20 - Halliwell B; Gutteridge J. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000, Royal Brompton Hospital and Harefield NHS Trust, London, 2000
- 21 - Chen L; Hu JY; Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):1013-24.
- 22 - Salvador M; Henriques J. Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo, Editora ULBRA, Brasil, 2004
- 23 - Poljšak; Raja Dahmane. Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. Laboratory for Oxidative Stress Research, Faculty of Health Sciences, University of Ljubljana. 2011, Dezembro
- 24 - Paulo MA. Desenvolvimento de uma formulação líquida de antioxidantes para administração oral em dose unitária. Lisboa, 2002
- 25 - Jepsen S; Herlevsen P; Knudsen P; Bud MI; Klausen NO. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992

- 26 - Fontana C; Komatsu CA; Pigozzi E; Gemperli R. The protective effect of mercaptopropionylglycin. A free radical scavenger on ischemia / reperfusion injury in rats. Rev Soc Bras Cir Plast Est Reconstr 1994
- 27 - Produto cosmético, artigo 2º do Decreto Lei 189/2008 de 24 de Setembro, in <http://www.dre.pt/pdf1s/2008/09/18500/0682606905.pdf>, acedido dia 24 de Janeiro de 2013
- 28 - Zussman J; Ahdout J; Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? J Am Acad Dermatol, 2010, 63 (3):507-525
- 29 - Glaser DA. Anti-aging products and cosmeceuticals. Facial Plast Surg Clin North Am. 2004 Aug;12(3):363-72, vii.
- 30 - Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions, Dermatol Surg. 2005 Jul;31(7 Pt 2):814-7; discussion 818, New Orleans, LA, USA
- 31 - Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. J Cosmet Dermatol. 2012 Dec;11(4):310-7
- 32 - Bagatin E. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos 2008. Departamento de Dermatologia da UNIFESP
- 33 - Barrero M. Nutricosmética. Curso Atención Farmacéutica en Dermatología. Rev El Farmacéutico nº449, marzo 2011
- 34 - Kafi R; Kwak HS; Schumacher WE; Cho S; Hanft VN; Hamilton TA; King AL; Neal JD; Varani J; Fisher GJ; Voorhees JJ; Kang S. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). Arch Dermatol. 2007 May;143(5):606-12.
- 35 - Kaczvinsky JR; Bertucci V; Fu JJ. Practical application of genomics to the development of a topical cosmetic anti-aging regimen. Skin Therapy Lett. 2011 Jul-Aug;16(7):4-7.
- 36 - Cho HK; Cho JH; Choi SW; Cheong IW. Topical delivery of retinol emulsions co-stabilised by PEO-PCL-PEO triblock copolymers: effect of PCL block length. J Microencapsul. 2012;29(8):739-46.

- 37 - Kadoma Y; Ishihara M; Okada N; Fujisawa S. Free Radical Interaction Between Vitamin E (alpha-, beta-,gamma- and delta-tocopherol), Ascorbate and Flavonoids, in vivo 20: 823-828 (2006), Japan
- 38 - Traber MG; Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. Free Radic Biol Med. 2007 Jul 1;43(1):4-15. Epub 2007 Mar 31, EUA
- 39 - Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals, Dermatol Ther. 2007 Sep-Oct;20(5):314-21. New York, USA
- 40 - Gomes FS. Carotenoids: a possible protection against cancer development. Rev. Nutr. vol.20 no.5 Campinas Sept./Oct. 2007
- 41- Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions, Dermatol Surg. 2005 Jul;31(7 Pt 2):814-7; discussion 818, New Orleans, LA, USA
- 42 -. Editors of pharmacist's letter prescriber's letter. Natural Medicines Comprehensive Database. 2013. 13ed, EUA
- 43 - Anonymous. CoEnzyme Q10, Alternative Medicine Review Volume 12, Number2 2007
- 44 - Muta-Takada K; Terada T; Yamanishi H; Ashida Y; Inomata S; Nishiyama T; Amano S. Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. Biofactors. 2009 Sep-Oct;35(5):435-41.
- 45 - Inui M; Ooe M; Fujii K. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. Biofactors. Biofactors. 2009 Sep-Oct;35(5):435-41.
- 46 - Anunciato TP; da Rocha Filho PA. Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals, J Cosmet Dermatol. 2012 Mar;11(1):51-4, Brasil
- 47 - Slaterry ML; Benson J; Curtin K; Ma KN; Schaeffer D; Potter J. Carotenoids and colon cancer. American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71,2;575-582.

- 48 - Rizwan M; rodriguez-blanco I; Harbottle A; Birch-machin M A; et al, tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans in vivo: a randomized controlled trial. Br J Dermatol, 2011; 164 (1).154-162.
- 49 - Stahl W; Sies H. Beta-carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr, 2012; 96 (5S):1179S-1184S
- 50 - Epstein H. Cosmeceuticals and polyphenols. Clin Dermatol. 2009 Sep-Oct;27(5):475-8, USA.
- 51 - Lamarão RC; Fialho E; Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal. Rev. Nutr. vol.22 no.2 Campinas Mar./Apr. 2009
- 52 – Schmitz W ; Saito A; Estevão D; Saridakis H. Green tea as a chemoprotector. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 26, n. 2, p.119-130, jul./dez. 2005
- 53 - Ellinger S; Muller N; Stehle P; Ulrich-merzenich G, consumption of green tea or green tea products: is there an evidence for antioxidant effects from controlled interventional studies? Phytomedicine, 2011; 18 (11):903-915.
- 54 - Resveratrol Monograph. Rev Alternative Medicine Review, vol. 15, Number 2
- 55 - Vingtdoux V; Ute Dreses-Werringloer; Haitian Zhao; Peter Davies; Philippe Marambaud. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. BMC Neuroscience 2008, 9(Suppl 2):S6
- 56 - Pandey KB; Rizvi SI. Protective effect of resveratrol on markers of oxidative stress in human erythrocytes subjected to in vitro oxidative insult. Phytother Res. 2010 Jan;24 Suppl 1:S11-4.

