

O papel da nanotecnologia na redução do estresse oxidativo: uma revisão

The role of nanotechnology in reducing oxidative stress: a review

Anallyne Nayara Carvalho Oliveira Cambrussi¹, Isaías Damasceno da Conceição¹, Alessandra Ribeiro Freitas¹, Pauline Sousa dos Santos¹, Rômulo Ribeiro Magalhaes de Sousa¹, Carla Eiras, Alessandra Braga Ribeiro¹

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI

*Correspondência:

e-mail: alessandra.bragaribeiro@gmail.com

RESUMO

Os antioxidantes, naturais ou sintéticos, são de grande importância na indústria alimentar e na saúde humana. Eles inativam ou retardam as reações oxidativas, que causam redução de nutrientes em alimentos e doenças em seres humanos, reduzindo a longevidade de ambos. Evidências crescentes sugerem que os compostos naturais como, vitaminas e polifenóis desempenham um importante papel na prevenção e tratamento dos danos causados pelo estresse oxidativo. No entanto, estudos *in vivo* sugerem que esta importante classe de compostos bioativos possui capacidade muito limitada para atravessar as membranas celulares e são rapidamente eliminadas das células, limitando a biodisponibilidade, a estabilidade e a dissolução em locais alvo no cérebro. Felizmente, tais problemas podem ser resolvidos através de técnicas nanotecnológicas como a nanoencapsulação. A nanoencapsulação é uma das tecnologias mais promissoras para encapsular compostos bioativos, promovendo a entrega no sítio de ação específico, eficiente absorção através das células, proteção e o controle de liberação das substâncias bioativas. Pesquisas recentes sobre a nanoencapsulação de antioxidantes identificaram uma série de benefícios para a saúde, incluindo inibição do câncer pancreático e colorretal *in vitro* e *in vivo*, efeitos antiinflamatórios intestinal, aumento da vida útil de alimentos, entre outros. Neste artigo, discutimos a eficácia da nanoencapsulação de antioxidantes, com o objetivo principal de proteger o composto bioativo contra a sua degradação, aumentando assim a estabilidade e a eficiência do sistema antioxidante proposto.

Palavras-chave: biodisponibilidade, antioxidantes, nanoencapsulação.

ABSTRACT

Natural or synthetic antioxidants are of great importance in the food industry and in human health. They inactivate or slow down as oxidative reactions, which cause nutrient reduction in food and disease in humans, reducing the longevity of both. Increasing evidence suggests that natural compounds such as vitamins and polyphenols play an important role in preventing and treating the damage caused by oxidative stress. However, *in vivo* studies suggest that this important class of bioactive compounds has very limited ability to transmit cell membranes and are rapidly eliminated from cells, limiting bioavailability, stability and dissolution at target sites in the brain. Fortunately, such problems can be solved through nanotechnology techniques such as nanoencapsulation. A nanoencapsulation is one of the most promising technologies for encapsulating bioactive compounds, promoting site-specific delivery, efficient absorption through cells, protection and release control of bioactive substances. Recent research on nanoencapsulation of antioxidants has identified a number of health benefits, including inhibition of pancreatic and colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*, intestinal anti-inflammatory agents, increased shelf life, among others. In this article, we discuss the effectiveness of nanoencapsulation of antioxidants, with the main objective of protecting the bioactive compound against its degradation, thus increasing a stability and an efficiency proposition of the antioxidant system.

Keywords: bioavailability, antioxidants, nanoencapsulation.

INTRODUÇÃO

A principal causa da diminuição do valor nutricional e sensorial de produtos que utilizam lipídios em sua composição é a reação de oxidação. Além disso, a oxidação de biomoléculas é a causa de várias doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento das células, incluindo câncer, doença cardiovascular, catarata, diabetes mellitus e artrite reumatóide (WILLCOX et al., 2004; BERGER, 2005; POKORNÝ, 2007; TAKASHIMA et al., 2012). Os compostos fenólicos que ocorrem naturalmente, ganharam grande interesse devido às suas propriedades funcionais, como antioxidantes, antiinflamatórios, anticancerígenos e antimicrobianos (ALVES et al., 2016). No entanto, a sua aplicação se torna limitada devido à sua baixa biodisponibilidade durante o processamento alimentar e farmacêutico, como por exemplo, a sua instabilidade durante o armazenamento (temperatura, luz, pH, oxigênio e interação com outros componentes e ingredientes alimentares) e a rápida eliminação do organismo durante a digestão. A biodisponibilidade é definida como uma medida da extensão de um componente terapeuticamente ativo que atinge a circulação sistêmica e está disponível no local de ação (HUANG, YU e RU, 2010). É uma das principais propriedades farmacocinéticas de composto bioativo.

Com a característica de ter baixa biodisponibilidade, a maioria dos antioxidantes apenas proporcionam benefícios ao corpo humano quando aplicados em concentrações relativamente altas, e ainda assim, os benefícios são modestos. Isso ocorre devido à incapacidade dos antioxidantes de ultrapassarem as membranas celulares (GOLDBERG et al., 2003; BERGE, 2005; POKORNÝ, 2007; ALVES et al., 2016). Consequentemente, é necessário empregar estratégias para melhorar a distribuição específica e a retenção dos antioxidantes no organismo. Todos estes critérios podem ser alcançados por meio da utilização da nanobiotecnologia.

No seu sentido mais amplo, a nanobiotecnologia é a fusão entre a nanotecnologia e a biotecnologia, que oferece possibilidades de estudar e modular processos biológicos na escala molecular e atômica, com a finalidade de desenvolver produtos e otimizar serviços em vários campos desde a agricultura até a medicina. (FAKRUDDIN et al., 2012; GUSIĆ et al., 2014).

Existem inúmeras aplicações da nanobiotecnologia que tem impactado radicalmente a rotina do ser humano, como por exemplo, o diagnóstico de doenças, nanoscopia para bioimagem, nanopartículas para fracionamento

subcelular, administração de fármacos em escala nanométrica, distribuição de drogas específicas para determinado alvo no organismo, nanopartículas para terapia do câncer por hipertermia, nanomateriais para a engenharia de tecidos e produção de órgãos artificiais/sintéticos, rastreamento celular e geração de dados em larga escala, entre outras (GUSIĆ et al., 2014; DEEPAK et al., 2016).

Nas últimas décadas, os pesquisadores concentraram-se no desenvolvimento de sistemas de distribuição baseados em nanobiotecnologia para atingir a distribuição específica de carga terapêutica e minimizar seus efeitos fora do alvo. A nanoencapsulação, por exemplo, é uma abordagem vantajosa que permite a distribuição específica e melhora a eficiência terapêutica da carga distribuída. Os sistemas de distribuição baseados na nanoencapsulação ganharam reconhecimento generalizado devido ao seu potencial e vantagens promissoras em relação às abordagens convencionais, como, evitar a biodegradação da carga encapsulada, facilitar a liberação controlada/sustentada dos fármacos encapsulados, aumentar a taxa de dissolução e a permeabilidade das drogas pouco solúveis em água e prolongar a meia-vida plasmática, entre outras (DJORDJEVIC, 2004; STONE & SMITH, 2004; GUTTERIDGE et al., 2000; GHALANDARLAKI et al., 2014).

Uma abordagem explorada pelos pesquisadores da nanoencapsulação é a utilização de formulações à base de lipídios. Estudos têm mostrado que a encapsulação de antioxidantes e outros agentes bioativos (polifenóis, micronutrientes, enzimas e nutracêuticos) em sistemas de suporte à base de lipídios melhora seu potencial terapêutico, facilitando o prolongamento do tempo de retenção dentro da célula (STONE & SMITH, 2004; HUSSAIN et al., 2014).

Portanto, esta revisão discute a implementação da nanoencapsulação como um sistema de entrega de antioxidantes, que permite proteger o ativo antioxidante contra a sua degradação, aumentando, assim, a estabilidade e a eficiência do sistema proposto, consistindo então em uma alternativa interessante a ser explorada para melhorar a atividade dos antioxidantes naturais e sintéticos.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Web of Science e Google Scholar com as palavras-chaves "nanoencapsulação", seguida por "antioxidantes", "nanotecnologia" e "biotecnologia". Os critérios de

inclusão foram: estudos realizados *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* com antioxidantes encapsulados, técnicas de nanoencapsulação e sua eficácia na entrega de antioxidantes ao alvo, melhora da biodisponibilidade do antioxidante a partir da nanoencapsulação. O critério de exclusão foi: estudos de nanoencapsulação que não envolvessem o uso de antioxidantes em sua formulação.

A pesquisa foi realizada em janeiro de 2018, e incluiu documentos publicados no ano de 2000 a 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Danos causados pelo estresse oxidativo

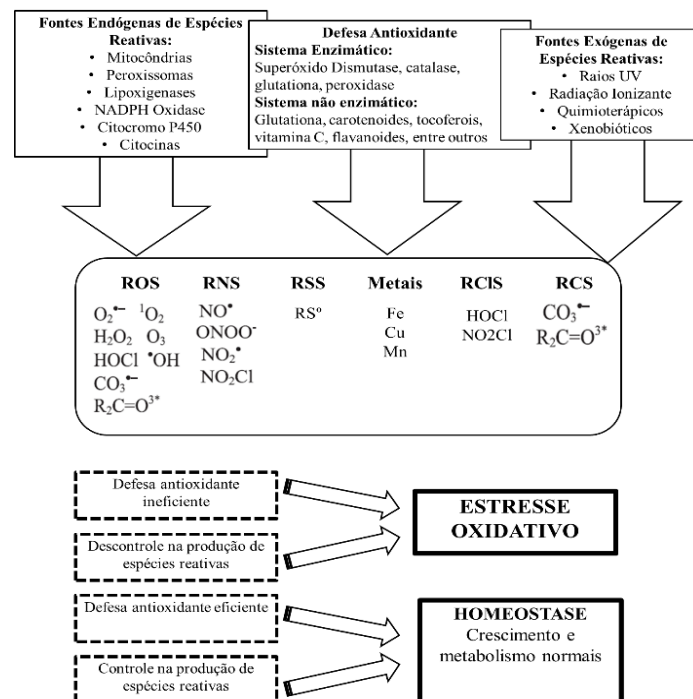
A reação espontânea do oxigênio atmosférico com lipídios é conhecida como autooxidação. A autooxidação lipídica é uma das principais preocupações em sistemas envolvendo esses compostos. Nos alimentos, o produto dessa reação química é responsável por diminuir consideravelmente seu valor nutritivo, bem como prejudica o fator sensorial (odor e sabor) em produtos cosméticos e farmacêuticos. No corpo humano, o resultado da oxidação prejudica a longevidade, e está relacionado a muitos problemas de saúde (WILLCOX et al., 2004; LÓPEZ-ALARCÓN & DENICOLA, 2013).

A reação de oxidação é causada pela geração exagerada de espécies reativas de oxigênio (Reactive Oxygen Species - ROS) e espécies reativas de nitrogênio (Reactive Nitrogen Species - RNS) que são constantemente geradas *in vivo*, como uma parte normal do metabolismo dentro das mitocôndrias, através da xantina oxidase, peroxissomas, processos inflamatórios e fagocitose. Porém, existem fatores externos que promovem a geração descontrolada dessas espécies reativas, como o tabagismo, poluentes ambientais, exposição a radiações, uso de drogas, contato com pesticidas, solventes industriais, entre outros. (CAROCHO et al., 2013; PISOSCHI & POP, 2015; GIRI et al., 2016).

Quando o equilíbrio entre a produção e a neutralização das ROS/RNS tende a superprodução de ROS/RNS, as células começam a sofrer as conseqüências negativas do estresse oxidativo, que está ilustrado na Figura 1 (CAROCHO et al., 2013, DANG et al., 2015). A produção de ROS inicia-se através do oxigênio, que por sua configuração eletrônica, tende a receber um elétron de cada vez, formando compostos intermediários altamente reativos, dos quais destacam-se o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}) (ALMEIDA et al., 2008; PISOSCHI & POP,

2015; GRZESIK et al., 2018). O $O_2^{\cdot-}$ é o primeiro a ser formado, e a partir dele se formam as outras espécies reativas de oxigênio (KELLY et al., 2002; LUO et al., 2004; LÓPEZ-ALARCÓN & DENICOLA, 2013; CAROCHO et al., 2013).

Figura 1. Fluxograma das fontes e respostas celulares às Espécies Reativas e metais de transição.



Fonte: autoria própria (2018).

Os principais alvos das ROS/RNS são proteínas, DNA (ácido desoxirribonucleico), RNA (ácido ribonucleico), açúcares e lipídios (LÜ et al., 2010). As reações entre espécies reativas e seus alvos tem sido associadas a muitas doenças graves, como câncer, doenças cardiovasculares, aterosclerose, desordens neurológicas, distúrbios renais, distúrbios hepáticos, hipertensão arterial, inflamações, distúrbios degenerativos associados ao envelhecimento, diabetes mellitus, entre outras (LÜ et al., 2010; CAROCHO et al., 2013; DANG et al., 2015; SINGH et al., 2017).

O DNA oxidado e ferido tem potencial para persuadir a mutação genética. Os lipídios oxidados reagem com metais para produzir substâncias ativas que podem induzir a mutação (GIRI et al., 2016).

Papel dos antioxidantes contra o estresse oxidativo

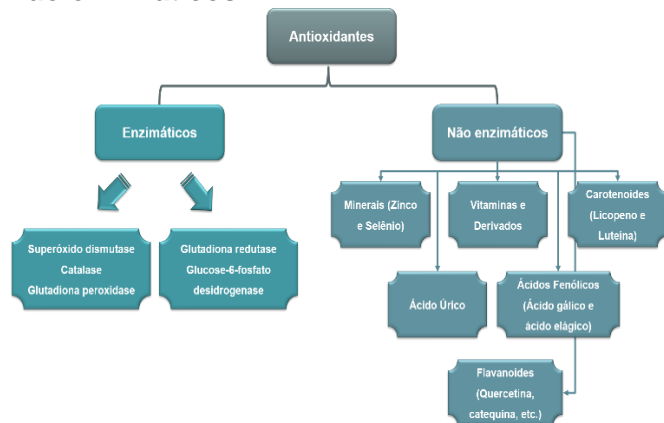
Os organismos aeróbios desenvolveram um mecanismo de defesa muito eficiente para balancear a produção natural de espécies reativas

no organismo. Assim, enquanto os alimentos in natura se deterioram prontamente mesmo em um refrigerador, os seres humanos podem viver até 100 anos sob o efeito do ar e à temperatura ambiente (MOZAFARI et al., 2006; NIKI, 2010).

Esse mecanismo de defesa contra os danos causados pelo estresse oxidativo são os antioxidantes, responsáveis por neutralizar a ação das espécies reativas, inibindo ou retardando as reações oxidativas (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1990; GUTTERIDGE & HALLIWELL, 2000; HUSSAIN et al., 2014).

Os antioxidantes podem ser classificados como “inibidor”, quando ele age transformando um radical livre em outro radical menos reativo, ou “eliminador”, quando neutraliza totalmente o radical livre por meio da absorção de toda a energia de excitação (SEKI, 2004). Também podem ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos, conforme a sua estrutura. Os principais antioxidantes não enzimáticos são o ácido úrico, glutathione, bilirrubina, tióis, albumina, vitaminas e fenóis. Os principais antioxidantes enzimáticos incluem catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase (Figura 2) (PISOSCHI & POP, 2015).

Figura 2. Antioxidantes naturais enzimáticos e não enzimáticos.



Fonte: autoria própria (2018).

Quanto ao mecanismo de ação, os antioxidantes agem por meio da supressão da criação de espécies reativas por meio da redução de hidroperóxidos e peróxido de hidrogênio, bem como, através do sequestro de íons metálicos, além de agir na terminação da reação em cadeia através da eliminação de radicais livres ativos (GIRI et al., 2016). A quercetina, por exemplo, é um antioxidante presente em grandes quantidades em frutas, vegetais, chá e azeite, que tem sido utilizada para servir de protetor de estresse oxidativo por sua capacidade de interagir com radicais livres envolvidos em danos no fígado (GANESAN et al., 2015; Ghosh, et al., 2009). Outro exemplo de antioxidante natural é a capsaicina derivada da

pimenta vermelha, recentemente, observou-se que ela contém propriedades preventivas contra alguns tipos de carcinoma. A capsaicina reprime o crescimento das células cancerosas através da indução da apoptose (GIRI et al., 2016).

Infelizmente, os antioxidantes perdem facilmente a sua atividade em condições oxidativas, as quais incluem luz, temperatura elevada ou pH anormal, limitando sua aplicação na indústria de alimentos e na indústria farmacêutica. No entanto, a estabilidade antioxidante em ambientes oxidativos pode ser melhorada utilizando a encapsulação (LEE et al., 2010; OSORIO et al., 2010; ALBANESE et al., 2012).

A encapsulação foi aplicada extensivamente para proteger antioxidantes retidos de condições ambientais oxidativas, resultando em melhorias na vida útil e biodisponibilidade do material do núcleo encapsulado (SCHAFER & BUETTNER, 2001; SPIGNO et al., 2013). Estudos anteriores de encapsulamento foram realizados em escalas macro e micro, e a nanoencapsulação continua a melhorar com os avanços da nanotecnologia. A tecnologia de nanoencapsulação tem potencial para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade e permitir a liberação controlada de componentes bioativos (antioxidantes, polifenóis, micronutrientes, enzimas e nutracêuticos), devido ao tamanho em nanoescala e à grande área superficial das nanopartículas (NPs) (GROW & ISCHIROPOULOS, 2001; MOZAFARI et al., 2008; CORADINI et al., 2014).

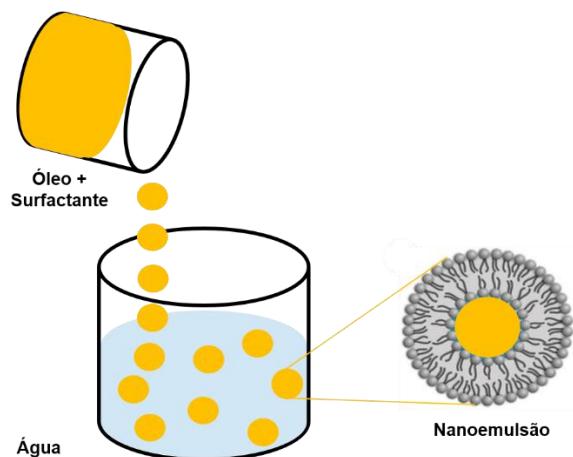
Biodisponibilidade de antioxidantes Nanoencapsulados

A nanoencapsulação é definida como uma tecnologia de embalagem de sólidos, líquidos ou materiais gasosos em cápsulas nanométricas seladas que podem liberar seu conteúdo a taxas controladas em condições específicas (MOZAFARI et al., 2008). O método de encapsulamento tem sido empregado para proteger compostos bioativos (polifenóis, micronutrientes, enzimas, antioxidantes e nutracêuticos) com o intuito de controlar sua liberação no alvo desejado (EZHILARASI et al., 2013). Entre os sistemas de nanoencapsulação, as nanoemulsões, as nanopartículas lipídicas e os nanolipossomas são particularmente adequados para aplicações alimentares (SPIGNO et al., 2013).

As nanoemulsões são gotículas lipídicas de tamanho nanométrico entre 50 a 500 nm, este sistema é composto por óleo (O), água (A) e um ou mais agente surfactante, podendo ser uma dispersão óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), preparadas por meio de homogeneização de

alta pressão (SCHULTZ et al., 2004; HALLOUARD et al., 2011; WALIA ET AL., 2017). Elas tendem frequentemente a aglomerar-se ou mesmo romper-se e o ativo emulsificado é liberado rapidamente quando atinge a corrente sanguínea (HARRIS et al., 2011; ABREU et al., 2011; FEYZIOGLU & TORNUK, 2016). A Figura 3 apresenta o princípio de formulação de nanoemulsões. As nanoemulsões apresentam muitas vantagens, como descontaminação de equipamentos sem comprometer a aparência e o sabor do produto. Os compostos funcionais que são encapsulados pelas nanoemulsões são utilizados para a distribuição direta dos antioxidantes luteína, β -caroteno, licopeno, vitaminas A, D e E3, co-enzima Q10, e omega-3 (PATHAKOTI, MANUBOLU & HWANG, 2017).

Figura 3. Princípio de formulação de nanoemulsões.



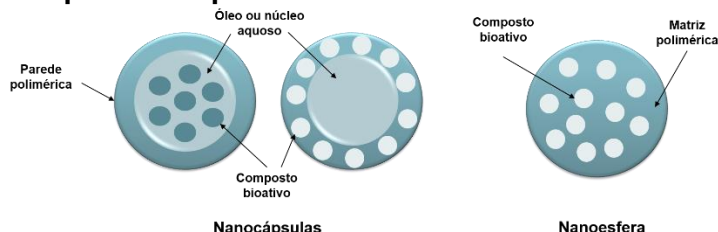
Fonte: autoria própria (2018).

As nanopartículas são dispersões em partículas ou partículas sólidas, que abrange tanto nanoesferas como nanocápsulas, apresentam excelentes propriedades de liberação controlada e atuam como auxiliar imunológicos para os antígenos protéicos. As nanoesferas têm uma estrutura tipo matriz no qual drogas ou marcadores podem ser absorvidos na sua superfície, aprisionados ou dissolvidos dentro da partícula. As nanocápsulas são sistemas vesiculares, com tamanho variando entre 100 a 500 nm, em que o ativo está confinado a uma cavidade ou núcleo líquido interno rodeado por uma membrana polimérica. Em geral, as nanopartículas apresentam vantagens tais como uma longa vida de prateleira à temperatura ambiente, capacidade para suportar autoclavagem para esterilização e baixo custo de produção (HARRIS et al., 2011; KÜLKAMP et al., 2011; HUSSAIN et al., 2017; RUIZ-MONTAÑEZ et al., 2017). Os bioativos

encapsuladas em lipossomas podem ser protegidas contra a digestão no estômago e apresentam um nível significativo de absorção no trato gastrointestinal. Isso leva à biodisponibilidade reforçada de bioativos (MOZAFARI et al., 2008).

A Figura 4 apresenta um esquema das nanopartículas poliméricas (NP).

Figura 4. Representação esquemática das nanopartículas poliméricas.



Fonte: autoria própria (2018).

As nanopartículas mais proeminentes para nanoencapsulação são as de poliésteres biodegradáveis, devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, hidrofobicidade, forte resistência mecânica, proteção contra o meio circundante ou condições de processamento e a sua liberação controlada (KUMARI et al., 2011; EZHILARASI et al., 2013).

Os nanolipossomas são alguns dos mais promissores portadores de lipídios para antioxidantes. Consistem em estruturas lamelares e com uma ou mais bicamadas fosfolipídicas separadas por compartimentos aquosos internos (HARRIS et al., 2011). Os nanolipossomas também ajudam na entrega controlada e específica de nutraceuticos, nutrientes, enzimas, vitaminas, antimicrobianos e aditivos. Possuem um tamanho menor e uma área de superfície interfacial maior para contato com tecidos biológicos e, portanto, proporcionam maior biodisponibilidade de compostos encapsulados (PATHAKOTI, MANUBOLU & HWANG, 2017).

Manach et al. (2005) revisaram a biodisponibilidade oral de 97 compostos de polifenóis e mostraram que o ácido gálico e as isoflavonas (presentes em produtos derivados da soja) são os polifenóis mais bem absorvidos, seguidos por catequinas (principais fontes são chá, chocolate, maçãs, peras, uvas e vinho tinto), flavanonas (presentes na laranja e na toranja) e quercetina, no entanto, seu conteúdo na dieta é geralmente bastante baixo. Os polifenóis menos bem absorvidos são as proantocianidinas (encontradas no cacau e nas uvas), as catequinas de chá e as antocianinas (presentes em berinjela e uvas pretas).

A quercetina é um composto encontrado em níveis elevados em vegetais, frutas e legumes. Este bioflavonoide tem múltiplas atividades neurobenéficas. Porém, assim como a curcumina, a quercetina possui baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade no organismo vivo (GANESAN et al., 2015). Ghosh, et al. (2009), comprovaram que a entrega oral de quercetina nanoencapsulada com um tamanho de 270 nm protege o cérebro e as células do fígado de ratos da toxicidade induzida pelo arsênico. Esses estudos confirmaram que a quercetina é altamente protegida no trato gastrointestinal e pode ser entregue com segurança ao local alvo no cérebro.

Outro composto amplamente encontrado na natureza é a curcumina. Vários estudos demonstraram as funções preventivas ou terapêuticas da curcumina, incluindo atividades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatórias, anti-envelhecimento, anti-Alzheimer, anti-Parkinson e anticancerígenas (HUANG, YU e RU, 2010; TSAI et al., 2011; GANESAN et al., 2015). No entanto, a baixa biodisponibilidade é um problema geral para a administração oral da curcumina. Sua aplicação oral inibiu o câncer de cólon, mas teve efeito insignificante no câncer de pulmão e de mama em camundongos devido à baixa concentração de circulação no sangue (HUANG, YU e RU, 2010). Vários sistemas de entrega foram estudados para aumentar a biodisponibilidade da curcumina, incluindo nanopartículas e nanoemulsões (HUANG, YU e RU, 2010). Li et al. (2005) mostrou que a curcumina encapsulada com lipossomas mostrou maior biodisponibilidade e inibição ao câncer pancreático e colorretal *in vitro* e *in vivo*. Tsai, et al. (2011), confirmaram que a curcumina nanoencapsulada é biodisponível no plasma sanguíneo e pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica para o cérebro.

Bala et al., (2006) desenvolveram nanopartículas de poli (D,L-láctico-co-glicolídeo) (PLGA) carregadas com ácido elágico (AE) para administração oral. O estudo da permeabilidade intestinal *in situ* do fármaco puro e do fármaco encapsulado em ratos comprovou que a permeação melhorou de 66% na administração do ácido elágico puro para 87% na administração das nanopartículas desse mesmo antioxidante. Sendo assim, a nanoencapsulação do AE mostrou uma melhora significativa da permeabilidade intestinal do antioxidante, além de apresentar um bom efeito de eliminação de radicais livres em um modelo de cultura celular de levedura, bem como em um sistema sem células.

Kumari, et al. (2011), encapsularam a quercitrina, antioxidante formado a partir do flavonoide quercetina e do açúcar rhamnose, em

nanopartículas de poli ácido láctico (PLA) para melhorar a solubilidade, permeabilidade e estabilidade desta molécula. O encapsulamento bem sucedido da quercitrina em nanopartículas de PLA apresentaram eficácia quanto ao efeito antiinflamatório intestinal e aplicação nutracêutica de quercitrina.

Külkamp et al., (2011) desenvolveram nanocápsulas de núcleo lipídico carregado com ácido lipoico para avaliar seu efeito antioxidante *in vitro* contra a peroxidação lipídica induzida por radicais livres de ascorbilo, utilizando lipossomas de lecitina de soja como substrato. O ácido lipoico é uma substância amplamente estudada, cujos efeitos terapêuticos estão relacionados à sua atividade antioxidante. As suspensões de nanocápsulas foram preparadas por deposição interfacial de poli (ϵ -caprolactona). Pela estratégia aplicada pelos autores, foi possível observar uma melhora significativa no efeito antioxidante do ácido lipoico, representando uma abordagem potencial para aplicações terapêuticas.

Além disso, testes de nanoencapsulação tem sido realizado na área alimentícia. Spigno et al., (2013) investigaram o encapsulamento de um extrato de uva fenólica com o objetivo de aumentar a solubilidade lipídica e a eficiência antioxidante para a aplicação como agente conservante natural da pasta de avelã. Foram testados três sistemas de encapsulamento baseados em nanoemulsão: uma nanoemulsão óleo/água; um pó obtido através de pulverização assistida por maltodextrina do primeiro e uma nanoemulsão de etanol/sólidos lipídicos. Todas as amostras foram misturadas com pasta de avelã em diferentes concentrações fenólicas. Um teste acelerado de vida útil a 60 °C foi realizado até 59 e 98 dias (para os extratos original e encapsulado, respectivamente) com monitoramento do valor dos peróxidos. A oxidação da pasta foi significativamente inibida pela adição de extrato. A encapsulação melhorou a eficiência fenólica contra a oxidação lipídica, aumentando a dispersibilidade na pasta e preservando a atividade antioxidante, com a nano-emulsão óleo/água resultando no melhor sistema.

Coradini, et al. (2014) desenvolveram nanocápsulas lipídicas contendo a combinação de revestrol e curcumina. Estes polifenóis são antioxidantes naturais encontrados na dieta humana que foram utilizados na prevenção e tratamento de diferentes doenças associadas ao estresse oxidativo. A nanoencapsulação desta combinação de antioxidantes aumentou a fotostabilidade de ambos, e melhorou a fotoestabilidade do resveratrol. A atividade antioxidante *in vitro* de polifenóis contra os radicais hidroxilícos foi reforçada pela nanoencapsulação.

Além disso, as nanocápsulas exibiram perfil de liberação controlada para os polifenóis. Portanto, os autores concluíram que a estratégia para nanoencapsular resveratrol e curcumina é uma abordagem promissora para melhorar o desempenho de medicamentos usados para prevenir e tratar doenças associadas ao estresse oxidativo.

Giri et al. (2016) avaliaram a eficácia da capsaicina nanocapsulada na proteção do estresse oxidativo do fígado. Foi preparada uma vesícula de fosfolípido (nanoliposoma) por formação de película lipídica fina seguida de hidratação obtendo-se um vesícula com diâmetro de 277,7 nm. A proteção contra o estresse oxidativo induzido por fluoreto de sódio (NaF) com capsaicina foi testada em ratos em que uma única dose de capsaicina em formas livres e em nanoliposomas foi administrada após duas horas de exposição a NaF. Observou-se que a capsaicina livre proporcionou uma leve proteção, enquanto que a capsaicina lipossomal exerceu uma proteção significativa. Podendo concluir que a capsaicina encapsulada atua como um agente terapêutico promissor na redução do estresse oxidativo do fígado.

Recentemente, Ruiz-Montañez, et al. (2017), realizaram estudo aplicando a nanoemulsificação para nanoencapsulação de carotenóides utilizando monoestearato de sacarose como surfactante e posterior homogeneização a alta pressão. Os carotenóides são compostos lipossolúveis pigmentados e podem atuar reduzindo a incidência de certos tipos de câncer e doenças oculares, na prevenção de distúrbios cardiovasculares e metabólicos. Avaliou-se a proteção da atividade antioxidante durante o armazenamento a 4 °C até oito semanas com o objetivo de conservar as propriedades do carotenóide ao longo do tempo, já que são sensíveis à luz, oxigênio, calor e apresentam baixa solubilidade aquosa. Os autores relataram que a atividade antioxidante de um extrato rico em carotenoide foi protegida pela nanoemulsão.

Walia, et al. (2017) encapsularam a vitamina D (uma molécula lipofílica) em óleo de peixe para maior biodisponibilidade oral. A nanoemulsão de óleo em água foi formulada por técnica de ultrasonografia com uma faixa de tamanho de gotícula de 300-450 nm e uma vida útil de mais de 90 dias. A nanoemulsão formulada teve eficiência de encapsulamento na faixa de 95,7-98,2%. Além disso, a nanoemulsão passada pelo trato gastrointestinal simulado revelou uma biodisponibilidade melhor do que a vitamina não encapsulada. Assim, a formulação pode ser utilizada como veículo de entrega de fármaco para vários compostos lipofílicos.

No entanto, em contraste com os efeitos benéficos, os antioxidantes nanoencapsulados podem causar um efeito prejudicial às células. Em geral, as pesquisas sobre a toxicidade das nanoestruturas utilizadas na ciência dos alimentos são muito limitadas. As propriedades comuns compartilhadas por nanoestruturas e NPs, como tamanhos nanométricos, grande área de superfície e alta reatividade, podem representar uma ameaça para a saúde humana e outros organismos. Portanto, mais estudos precisam ser conduzidos para avaliar o potencial tóxico de nanoestruturas para serem usados na indústria alimentar e farmacêutica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os antioxidantes são moléculas bioativas necessárias para a saúde humana, que são sensíveis à degradação. Durante a digestão, a biodisponibilidade desses compostos pode ser prejudicada devido à baixa absorção e a degradação no sistema digestório. Hoje, a nanoencapsulação oferece uma abordagem eficaz para aumentar a biodisponibilidade, proteção e liberação controlada de antioxidantes no alvo. Ela pode ser usada para melhorar a solubilidade de compostos lipofílicos em soluções aquosas ou compostos hidrofílicos em sistemas hidrofóbicos. Pesquisas recentes sobre a nanoencapsulação de antioxidantes identificaram uma série de benefícios para a saúde, incluindo inibição do câncer pancreático e colorretal *in vitro* e *in vivo*, efeitos antiinflamatórios intestinal, aumento da vida útil de alimentos, entre outros. Sendo assim, esse trabalho revisou os estudos sobre a eficácia de sistemas antioxidantes nanoencapsulados. Quanto aos benefícios da utilização da nanoencapsulação no setor de alimentos, os aspectos de segurança e riscos para a saúde em relação ao consumo de produtos nanoencapsulados devem ser esclarecidos à medida que essa tecnologia se desenvolve, realizando experimentos de toxicidade e estudando seu destino biológico durante a digestão, absorção e excreção. Pesquisas futuras poderiam se concentrar na formulação de alimentos e bebidas funcionais com incorporação de antioxidantes nanoencapsulados, pois, diante de tudo que foi exposto, presume-se que em um futuro próximo, os antioxidantes nanoencapsulados serão amplamente aplicadas nos produtos de alimentos e bebidas.

REFERÊNCIAS:

ABREU, A. S.; CASTANHEIRA, E. M.; QUEIROZ, M. J. R.; FERREIRA, P. M.; VALE-SILVA, L. A.;

- PINTO, E. Nanoliposomes for encapsulation and delivery of the potential antitumoral methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1 H-indole-2-carboxylate. **Nanoscale research letters**. 6(1), 482, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-6-482>
- ALBANESE, A; TANG, P. S; CHAN, W. C. W; ANNU. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. **Rev. Biomed. Eng.** 14: 1-16, 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150124>.
- ALMEIDA, I. F.; Fernandes, E.; Lima, J. L. F. C.; et al. Protective effect of *Castanea sativa* and *Quercus robur* leaf extracts against oxygen and nitrogen reactive species. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 91, 87-95. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.02.001>.
- ALVES, A. C. S.; MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M. Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity. **Materials Science and Engineering: C**, 60:126-134, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.014>.
- BALA, I; BHARDWAJ, V; HARIHARAN, S; KHARADE, S. V; ROY, N; RAVI KUMAR, M. N. V; J. Sustained release nanoparticulate formulation containing antioxidant-ellagic acid as potential prophylaxis system for oral administration. **Drug Target**. 14:27-34, 2006. <https://doi.org/10.1080/10611860600565987>.
- BERGER, M. M. Can oxidative damage be treated nutritionally? **Clin Nutr** 24:172–183, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.10.003>.
- CAROCHO, M; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food Chem. Toxicol.** 51: 15-25, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>.
- CORADINI, K.; LIMA, F. O.; OLIVEIRA, C. M.; CHAVES, P. S.; ATHAYDE, M. L.; CARVALHO, L. M.; BECK, R. C. R. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core nanocapsules improves their *in vitro* antioxidant effects. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88(1), p. 178-185, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.04.009>.
- DANG S., GUPTA S., BANSAL R., ALI J., GABRANI R. Nano-encapsulation of a Natural Polyphenol, Green Tea Catechins: Way to Preserve Its Antioxidative Potential. **Free Radicals in Human Health and Disease**, p. 397-415, 2015. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2035-0_25.
- DEEPAK, B; RAJ, T. G; KHAN, N. A; Designer nanoparticle: nanobiotechnology tool for cell biology, **Nano Convergence**. 2016, DOI: 10.1186/s40580-016-0082-x.
- DJORDJEVIC, V. B; Free radicals in cell biology. **Int Rev Cytol** 237:57–89, 2004.
- EZHILARASI, P. N.; KARTHIK, P.; CHHANWAL, N.; ANANDHARAMAKRISHNAN, C. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. **Food and Bioprocess Technology**. 6(3), 628-647. 2013, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11947-012-0944-0>.
- FAKRUDDIN, M; HOSSAIN, Z; AFROZ, H. Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. **Journal of Nanobiotechnology**, 10:31. 2012. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-31>.
- FEYZIOGLU, G. C.; TORNUK, F. Development of chitosan nanoparticles loaded with summer savory (*Satureja hortensis* L.) essential oil for antimicrobial and antioxidant delivery applications. **LWT-Food Science and Technology**. 70, 104-110, 2016.
- GANESAN, P.; KO, H. M.; KIM, I. S.; CHOI, D. K. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models. **International Journal of Nanomedicine**. 10, 6757. 2015, doi: 10.2147/IJN.S93918.
- GIRI, T.P.; MUKHERJEE, P.; BARMAN, T.K.; MAITY, S. Nano-encapsulation of capsaicin on lipid vesicle and evaluation of their hepatocellular protective effect. **International Journal of Biological Macromolecules**, 88: 236-243. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.056>.
- GHALANDARLAKI, N.; ALIZADEH, A.M; ASHKANI-ESFAHANI, S. Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy, **BioMed Research International**, v. 2014, Article ID 394264, 2014. doi:10.1155/2014/394264394264.
- GHOSH, A.; MANDAL, A.K.; SARKAR, S.; PANDA, S.; DAS, N. Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats. **Life Sci**. 84(3–4):75–80, 2009.

- GOLDBERG, D. A.; YAN, J.; SOLEAS, G. J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. **Clin Biochem** 36:79–87 (2003). [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(02\)00397-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(02)00397-1).
- GROW, A. J.; ISCHIROPOULOS, H. J.; J. Nitric oxide chemistry and cellular signaling. **Cell. Physiol.** 187(3):277–282, 2001. DOI: 10.1002/jcp.1085.
- GRZESIK, M. et al. Antioxidant properties of catechins: Comparison with other antioxidants. **Food Chemistry**, 241:480-492. 2018, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.08.117>.
- GUSIĆ, N.; IVKOVIĆ, A.; VAFAYE, J.; VUKASOVIĆ, A.; IVKOVIĆ, J.; HUDETZ, D.; JANKOVIĆ, S. Nanobiotechnology and bone regeneration: a mini-review. **International Orthopaedics (SICOT)** 38:1877–1884, 2014. DOI 10.1007/s00264-014-2412-0.
- GUTTERIDGE, J.M; HALLIWELL, B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: A Historical Look to the Future. **Ann ny acad Sci** 899:136–147, 2000. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06182.x.
- HALLIWELL, B. AND GUTTERIDGE, J.M.C. The antioxidants of human extracellular fluids. **Arch Biochem Biophys** 280:1–8, 1990. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90510-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90510-6).
- HALLOUARD, F.; ANTON, N.; ZUBER, G.; CHOQUET, P.; LI, X.; ARNTZ, Y.; VANDAMME, T. F. Radiopaque iodinated nano-emulsions for preclinical X-ray imaging. **RSC Advances**. v. 1, p. 792-801, 2011. DOI: 10.1039/C1RA00048A.
- HARRIS, R.; LECUMBERRI, E.; MATEOS-APARICIO, I.; MENGÍBAR, M.; HERAS, A. Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. **Carbohydrate Polymers**. 84(2), 803-806, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.07.003>.
- HUANG, Q.; YU, H.; RU, Q. Bioavailability and Delivery of Nutraceuticals Using Nanotechnology. **Journal of Food Science**, 75(1): R50–R57, 2010. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2009.01457.x.
- HUSSAIN, Z; KATAS, H; AMIN, M. C. I. M; KUMULOSASI, E; SAHUDIN, S. Exploring preclinical and clinical effectiveness of nanoformulations in the treatment of atopic dermatitis: Safety aspects and patent reviews. **Int. J. Nanomed.** 5143–5156, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2016.12.003>.
- HUSSAIN, Z.; THU, H. E.; NG, S. F.; KHAN, S.; KATAS, H. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. 150, 223-241, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.036>.
- KELLY E. H., ANTHONY R. T., AND DENNIS J. B. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. **Journal of Nutritional Biochemistry**, vol. 13, no. 10, pp. 572–584, 2002, [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5).
- KÜLKAMP, I. C.; RABELO, B. D.; BERLITZ, S. J.; ISOPPO, M.; BIANCHIN, M. D.; SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Nanoencapsulation Improves the In Vitro Antioxidant Activity of Lipoic Acid. **J. Biomed. Nanotechnol.** 7, 598–607, 2011.
- KUMARI, A.; YADAV, S. K.; PAKADE, Y. B.; KUMAR, V.; SINGH, B.; CHAUDHARY, A.; YADAV, S. C. Nanoencapsulation and characterization of *Albizia chinensis* isolated antioxidant quercitrin on PLA nanoparticles. **Biointerfaces**. 82(1), 224-232, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.08.046>.
- LI, L., BRAITEH, F. S. AND KURZROCK, R. Liposome-encapsulated curcumin. **Cancer**, 104: 1322–1331. 2005. doi:10.1002/cncr.21300.
- LEE, J. S; KIM, G. H; LEE, H. G; J. Characteristics and antioxidant activity of *Elsholtzia splendens* extract-loaded nanoparticles. **Agr. Food Chem.** 58: 3316-3321, 2010. DOI: 10.1021/jf904091d.
- LÓPEZ-ALARCÓN, C; DENICOLA, A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. **Analytica Chimica Acta** 763:1– 10, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>.
- LÜ, J.; LIN, P.H.; YAO, Q.; CHEN, C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **J. Cell. Mol. Med.**, v. 14, n. 4, p. 840-860, 2010, doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x.

- LUO, L.; SUN, Q.; MAO, Y.Y.; LU, Y.H.; Tan, R.X. Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase. **Journal of Ethnopharmacology**, 93:221-225, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.042>.
- MANACH C, WILLIAMSON G, MORAND C, SCALBERT A, REMESY C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. **Am J Clin Nutr** 81(1):230–42, 2005. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>
- MOZAFARI, M. R; FLANAGAN, J; MERINO, L. M; AWATI, A; OMRI, A; SUNTRES, Z. E; SINGH, H. Recent trends in the lipid-based nanoencapsulation of antioxidants and their role in foods. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 86:2038–2045, 2006. DOI: 10.1002/jsfa.2576.
- MOZAFARI, M. R; KHOSRAVI-DARANI, K.; BORAZAN, G. G.; CUI, J.; PARDAKHTY, A.; YURDUGUL, S. ENCAPSULATION OF FOOD INGREDIENTS USING NANOLIPOSOME TECHNOLOGY. **International Journal of Food Properties**, 11: 833–844, 2008. DOI: 10.1080/10942910701648115.
- NIKI, E. Assessment of Antioxidant Capacity in vitro and in vivo. **Free Radical Biology & Medicine**, 49: 503-515, 2010. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.016.
- OSORIO, C; ACEVEDO, B; HILLEBRAND, S; CARRIAZO, J; WINTERHALTER, P; MORALES A. L; J. Microencapsulation by spray-drying of anthocyanin pigments from corozo (*Bactris guineensis*) fruit. **Agr. Food Chem.** 58: 6977-6985, 2010. DOI: 10.1021/jf100536g.
- PATHAKOTI, K.; MANUBOLU, M.; HWANG, H. Nanostructures: Current uses and future applications in food science. **Journal of food and drug analysis**, 25:245-253, 2017.
- PISOSCHI, A.M. and POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a Review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 97, 55-74. 2015, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- POKORNÝ, J. Are natural antioxidants better—and safer—than synthetic antioxidants? **Eur. J. Lipid Sci. Tech.** 109: 629-642, 2007. DOI: 10.1002/ejlt.200700064.
- RUIZ-MONTAÑEZ, G.; RAGAZZO-SANCHEZ, J. A.; PICART-PALMADE, L.; CALDERÓN-SANTOYO, M.; CHEVALIER-LUCIA, D. Optimization of nanoemulsions processed by high-pressure homogenization to protect a bioactive extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam). **Innovative Food Science & Emerging Technologies**. 40, 35-41. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.10.020>.
- SCHAFER, F. Q.; BUETTNER, G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. **Free Radical Biol. Med.** 30 (11): 1191-1212, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00480-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00480-4).
- SCHULTZ, S., WAGNER, G., URBAN, K., ULRICH, J.. High-pressure homogenization as a process for emulsion formation. **Chem. Eng. Technol.** 27, 361–368, 2004.
- SEKI, J. A nanometer lipid emulsion, lipid nanosphere (LNS®), as a parenteral drug carrier for passive drug targeting. **Int J Pharm** 273:75–83, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.022>
- SEKI, J; SONOKE, S; SAHEKI, A; KOIKE, T; FUKUI, H; DOI, M. Lipid transfer protein transports compounds from lipid nanoparticles to plasma lipoproteins. **Int J Pharm** 275:239–248, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.02.008>.
- SINGH, B.; SINGH, J. P.; KAUR, A.; SINGH, N. Phenolic composition and antioxidant potential of grain legume seeds: A review. **Food Research International**. 101, 1-16. 2017. doi: 10.1016/j.foodres.2017.09.026.
- SPIGNO, G.; FRANCESCO, D.; AMENDOLA, D.; SESSA, M.; FERRARIB, G.; DE FAVERI, D. M. Nanoencapsulation systems to improve solubility and antioxidant efficiency of a grape marc extract into hazelnut paste. **Journal of Food Engineering**. v. 114 (2): 207-214, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.08.014>.
- STONE, W. L; SMITH, M. Therapeutic uses of antioxidant liposomes. **Mol Biotechnol** 27:217–230, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1385/MB:27:3:217>.
- TAKASHIMA, M; HORIE, M; SHICHIRI, M; HAGIHARA, Y; YOSHIDA, Y; NIKI, E. Assessment of antioxidant capacity for scavenging free radicals in vitro: A rational basis and practical application. **Free Radical Biology & Medicine** 52:1242–1252,

2012.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.010>.

TSAI, Y.M; JAN, W.C; CHIEN, C.F; LEE W.C; LIN L.C; TSAI, T.H. Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. **Food Chem.** 127(3):918–925. 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.059>.

WALIA, N.; DASGUPTA, N.; RANJAN, S.; CHEN, L.; RAMALINGAN, C. Fish oil based vitamin D nanoencapsulation by ultrasonication and bioaccessibility analysis in simulated gastrointestinal tract. **Ultrasonics Sonochemistry**, 39:623-635, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.05.021>.

WILLCOX, J. K; ASH S.L AND CATIGNANI G.L. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. **Crit Rev Food Sci Nutry** 44:275–295, 2004.

<https://doi.org/10.1080/10408690490468489>.