



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS MACAÉ
CURSO DE FARMÁCIA



**FOTOESTABILIDADE DE FILTROS SOLARES: PANORAMA GERAL DAS
TECNOLOGIAS EMPREGADAS**

BRUNA DE SOUZA BARBETO

MACAÉ
2014

BRUNA DE SOUZA BARBETO

**FOTOESTABILIDADE DE FILTROS SOLARES: PANORAMA GERAL DAS
TECNOLOGIAS EMPREGADAS**

Monografia apresentada ao Curso de
Farmácia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro como um dos requisitos
para obtenção do título de farmacêutico

Orientadores: Profa. Dra. Bianca Aloise Maneira Corrêa Santos
Dra. Bárbara de Azevedo Abraham Vieira

MACAÉ
2014

Barbeto, Bruna de Souza

Fotoestabilidade de filtros solares: panorama geral das tecnologias empregadas / Bruna de Souza Barbeto – Macaé : UFRJ / Faculdade de Farmácia, 2014.

78 f. : il.

Orientadores: Bianca Aloise Maneira Corrêa Santos e Bárbara de Azevedo Abrahim Vieira.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – UFRJ *Campus Macaé* / Faculdade de Farmácia, 2014.

Referências bibliográficas: f. 71 - 78.

BRUNA DE SOUZA BARBETO

**FOTOESTABILIDADE DE FILTROS SOLARES: PANORAMA GERAL DAS
TECNOLOGIAS EMPREGADAS**

Monografia apresentada ao Curso de
Farmácia da Universidade Federal do
Rio de Janeiro como um dos requisitos
para obtenção do título de farmacêutico

Aprovada em _____ de _____ de 2014.

Profa. Dra. Bianca Aloise Maneira Corrêa Santos - Orientadora
Faculdade de Farmácia – UFRJ (Presidente)

Dra. Bárbara de Azevedo Abrahim Vieira – Co-orientadora
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Prof. Msc. Arídio Mattos Junior
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Msc. Juliana da Fonseca Rezende e Mello
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Profa. Dra. Carolina Gonçalves Pupe
Faculdade de Farmácia – UFRJ (suplente)

Prof. Dr. Luiz Cláudio Rodrigues Pereira da Silva
Faculdade de Farmácia – UFRJ (suplente)

MACAÉ
2014

Dedico este trabalho, aos meus pais e ao meu irmão, por terem aceitado se privar da minha companhia pelos estudos e pelo apoio incondicional dispensado a mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nos momentos difíceis não me deixou desistir de alcançar meus objetivos e por guiar meus caminhos até aqui.

À minha querida família, pela confiança em mim e por tornar meus sonhos, seus sonhos. Agradeço o amor, carinho e compreensão.

À minha orientadora, professora Bianca Aloise Maneira Corrêa Santos, por ter me aceitado como aluna, apesar da distância estabelecida entre nós. Obrigada por toda atenção e ensinamentos.

À minha co-orientadora, Bárbara de Azevedo Abrahim Vieira, que também me aceitou como aluna. Obrigada pelas contribuições e pela sugestão do título deste trabalho.

Aos professores da UFRJ Campus Macaé, pelo empenho e dedicação dispensados à implantação do curso de farmácia. Obrigada pelos ensinamentos que contribuíram para formar profissionais farmacêuticos de excelência. Em especial, agradeço à professora Magdalena Nascimento Rennó, por me permitir utilizar os computadores do Laboratório de Modelagem Molecular e Pesquisa em Ciências Farmacêuticas para realizar a busca bibliográfica dos artigos que compõem este trabalho.

Aos amigos de faculdade, pessoas que lembrarei para sempre. Obrigada pela companhia ao longo desses anos e pelos diversos momentos compartilhados. Em especial, agradeço à Ana Elisa Guimarães, Anna Karolina Mouzer e Graziella Arrudas Moreira, sem elas esses anos não teriam sido tão especiais. Agradeço também, em especial, ao Thiago Pigozzo, minha dupla de laboratório nas aulas práticas e que se tornou meu amigo.

Aos professores da banca, por aceitarem o convite e pelas contribuições que enriqueceram este trabalho.

*“Senhoras e senhores,
Filtro Solar!*

*Nunca deixem de usar filtro solar
Se eu pudesse dar uma só dica
sobre o futuro, seria esta:
use filtro solar.*

*Os benefícios a longo prazo
do uso de filtro solar
estão provados e comprovados
pela ciência;*

*já o resto dos meus conselhos
não tem outra base confiável
além de minha própria
experiência errante.”*

(Mary Schmich)

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Espectro da Radiação Eletromagnética..... | 18 |
| Figura 2. Estrutura da pele..... | 23 |
| Figura 3. Camadas da epiderme | 24 |
| Figura 4. Proteção UV por reflexão e espalhamento..... | 27 |
| Figura 5. Estrutura química do ácido paraminobenzoico e do etilhexil dimetil PABA..... | 29 |
| Figura 6. Estrutura química do octil metoxicinamato e do isoamil p – metoxicinamato..... | 29 |
| Figura 7. Estrutura química do octil salicilato..... | 29 |
| Figura 8. Estrutura química do ácido fenilbenzimidazol sulfônico..... | 30 |
| Figura 9. Estrutura química do 4 - metilbenzilideno cânfora..... | 30 |
| Figura 10. Estrutura química da benzofenona-3 e da benzofenona-10 | 30 |
| Figura 11. Estrutura química do butil metoxidibenzoilmetano ou avobenzona..... | 31 |
| Figura 12. Estrutura química do antranilato de metila | 31 |
| Figura 13. Estrutura química do octocrileno | 31 |
| Figura 14. Estrutura química do metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol..... | 32 |
| Figura 15. Estrutura química do bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina | 32 |
| Figura 16. Isomerização <i>cis-trans</i> do octil metoxicinamato (OMC)..... | 37 |

| | |
|--|----|
| Figura 17. Tautomerismo <i>ceto-enol</i> da avobenzona..... | 38 |
| Figura 18. Estrutura das NLS e CLN | 49 |
| Figura 19. Estrutura do lipossoma..... | 56 |
| Figura 20. Estruturas das ciclodextrinas..... | 57 |
| Figura 21. Formação de agregados e aglomerados das nanopartículas | 63 |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Ponderação empregada no cálculo do fator de proteção solar por espectrofotometria com um fator de correção igual a dez.....35
- Tabela 2.** Valores de comprimento de onda crítico (λ_c) e de FPUVA in vitro obtidos antes e após a irradiação46

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Classificação dos fototipos de pele proposta por Fitzpatrick..... | 34 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|--------|--|
| Abs | Absorvância |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AVO | Avobenzona |
| BEMT | Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina |
| BF-3 | Benzofenona-3 |
| BFs | Benzofenonas |
| BMDBM | Butil metoxidibenzoilmetano |
| CBC | Carcinoma basocelular |
| CDs | Ciclodextrinas |
| CEC | Carcinoma espinocelular |
| CG-EM | Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas |
| CLAE | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| CLN | Carreadores Lipídicos Nanoestruturados |
| COLIPA | <i>The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association</i> |
| DECS | Descritores em Ciências da Saúde |
| DEM | Dose eritematgena mínima |
| DHHB | Dietilamino hexil hidroxibenzoil benzoato |
| DMP | Dose mínima pigmentaria |
| EC | Etilcelulose |
| EE | Efeito eritemognico da radiao |
| EHT | Acetato de hexiltriazona |
| EROs | Espécies Reativas de Oxignio |

| | |
|-----------------|--|
| FC | Fator de correção |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FPS | Fator de Proteção Solar |
| FPUVA | Fator de Proteção UVA |
| HOMO | Orbital molecular ocupado de maior energia (<i>High Occupied Molecular Orbital</i>) |
| HP- β -CD | Hidroxipropil- β -ciclodextrina |
| I | Intensidade do sol |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| IPD | <i>Immediate Pigment Darkening</i> |
| IV | Infravermelha |
| LUMO | Orbital molecular desocupado de menor energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>) |
| 4-MBC | 4 - metilbenzilideno cânfora |
| MBBT | Metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol |
| MEC | Matriz extracelular |
| mL | Mililitro |
| MLs | Micropartículas Lipídicas |
| NE | Nanoemulsão |
| NLS | Nanopartículas Lipídicas Sólidas |
| nm | Nanômetro |
| NPs | Nanopartículas |
| O/A | Óleo/água |
| OCT | Octocrileno |
| ODAB | Octil dimetilaminobenzoato |

| | |
|------------------|--|
| OMC | Octilmetoxicinamato |
| PABA | Ácido paraminobenzoico |
| PBSA | Ácido fenilbenzimidazol sulfônico |
| PCL | Poli (ϵ - caprolactona) |
| pH | Potencial hidrogeniônico |
| PLA | Poli (D,L-ácido lático) |
| PLGA | Poli (D,L-ácido lático-co-ácido glicólico) |
| PMMA | Poli (metacrilato de metila) |
| PPD | <i>Persistent Pigment Darkening</i> |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RM- β -CD | Metil- β -ciclodextrina aleatória |
| SBD | Sociedade Brasileira de Dermatologia |
| TiO ₂ | Dióxido de titânio |
| UV | Ultravioleta |
| UVA | Ultravioleta A |
| UVB | Ultravioleta B |
| UVC | Ultravioleta C |
| Vis | Visível |
| ZnO | Óxido de zinco |
| α -CD | α -ciclodextrina |
| β -CD | β -ciclodextrina |
| γ -CD | γ -ciclodextrina |
| λ | Comprimento de onda |
| λ_c | Comprimento de onda crítico |
| μ L | Microlitro |
| μ m | Micrômetro |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1. Radiação Solar | 18 |
| 1.1.1. Faixas da radiação ultravioleta..... | 19 |
| 1.1.2. Efeitos da radiação ultravioleta..... | 20 |
| 1.1.2.1. Efeitos benéficos..... | 20 |
| 1.1.2.2. Efeitos maléficos | 21 |
| 1.1.2.2.1. Fotoenvelhecimento..... | 21 |
| 1.1.2.2.2. Câncer de pele..... | 21 |
| 1.2. Estrutura da Pele | 23 |
| 1.3. Protetores Solares | 25 |
| 1.4. Filtros Solares | 26 |
| 1.4.1. Classificação dos filtros solares | 26 |
| 1.4.1.1. Filtros inorgânicos | 26 |
| 1.4.1.2. Filtros orgânicos | 28 |
| 1.4.2. Associação de filtros solares | 33 |
| 1.5. Fator de Proteção Solar (FPS) e Fator de Proteção UVA (FPUVA)..... | 33 |
| 1.6. Fotoestabilidade de Filtros Solares | 37 |
| 1.6.1. Fotoestabilidade de filtros orgânicos individuais..... | 38 |
| 1.6.2. Fotoestabilidade de filtros orgânicos em associação..... | 39 |
| 1.6.3. Fotoestabilidade de filtros inorgânicos | 39 |
| 1.7. Emprego da Nanotecnologia em Cosméticos | 39 |
| 1.7.1. Emprego da nanotecnologia em protetores solares | 40 |
| 1.8. Aspectos de Segurança dos Sistemas Nanotecnológicos..... | 41 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 42 |
| 3. OBJETIVOS | 43 |
| 4. METODOLOGIA | 44 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 45 |
| 5.1. Métodos Nanotecnológicos Empregados com o Intuito de Promover a Fotoestabilidade de Filtros Solares | 45 |
| 5.1.1. Nanopartículas poliméricas | 45 |

| | |
|---|----|
| 5.1.1.1. Caracterização e avaliação de nanopartículas poli (ϵ - caprolactona) contendo 2 - etilhexil - p -metoxicinamato, octocrileno e benzofenona - 3 em preparações antissolares | 45 |
| 5.1.1.2. Efeito do encapsulamento em nanopartículas na fotoestabilidade do agente de proteção solar, 2 - etilhexil – p - metoxicinamato | 47 |
| 5.1.1.3. Nanoencapsulação com poli (D,L-ácido lático) para reduzir a fotoinativação de um filtro solar | 47 |
| 5.1.1.4. Efeito do poli (metacrilato de metila) (PMMA) encapsulado com filtro orgânico ultravioleta (UV) sobre a absorção UV e o fator de proteção solar (FPS) <i>in vitro</i> | 48 |
| 5.1.2. Nanopartículas lipídicas | 49 |
| 5.1.2.1. Nanopartículas lipídicas como transportador para octilmetoxicinamato: absorção percutânea <i>in vitro</i> e estudos de fotoestabilidade..... | 50 |
| 5.1.2.2. Co-encapsulação de butil metoxidibenzoilmetano e octocrileno em nanocarreadores lipídicos: performance UV, fotoestabilidade e liberação <i>in vitro</i> | 51 |
| 5.1.2.3. Avaliação de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) e nanoemulsões como veículos para filtros UV: caracterização, penetração <i>in vitro</i> e estudos de fotoestabilidade..... | 52 |
| 5.1.3. Micropartículas lipídicas | 52 |
| 5.1.3.1. Incorporação em micropartículas lipídicas do filtro UVA, butil metoxidibenzoilmetano combinado com o filtro UVB, octocrileno: efeito na fotoestabilidade..... | 53 |
| 5.1.3.2. Influência da preparação de lipoesfera na fotoestabilidade do butil metoxidibenzoilmetano | 54 |
| 5.1.3.3. Micropartículas lipídicas sólidas contendo o filtro solar, octil - dimetilaminobenzoato: efeito do veículo | 54 |
| 5.1.3.4. Importância do uso de microesferas lipídicas sólidas como transportadores para filtros UVB, como exemplo o octilmetoxicinamato..... | 55 |
| 5.1.4. Lipossomas..... | 56 |
| 5.1.4.1. Encapsulamento de um filtro solar (avobenzona) em lipossomas..... | 56 |
| 5.1.5. Ciclodextrinas..... | 57 |
| 5.1.5.1. Complexação do filtro solar, ácido fenilbenzimidazol sulfônico com ciclodextrinas: efeito sobre a estabilidade e a formação de radicais livres fotoinduzidos | 58 |
| 5.1.5.2. Complexação do filtro solar, 4 - metilbenzilideno cânfora com ciclodextrinas: efeito na fotoestabilidade e penetração no estrato córneo humano | 59 |
| 5.1.5.3. Encapsulamento em lipoesferas do complexo entre butil metoxidibenzoilmetano e hidroxipropil- β -ciclodextrina..... | 60 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1.5.4. Influência da hidroxipropil- β -ciclodextrina na penetração transdérmica e fotoestabilidade da avobenzona..... | 61 |
| 5.1.5.5. Preparação e avaliação de complexos de inclusão de protetores solares comerciais em ciclodextrinas e montmorilonitas: desempenho e estudos de substantividade | 61 |
| 5.2. Aspectos de Segurança dos Filtros Solares Incorporados em Sistemas Nanotecnológicos..... | 62 |
| 5.2.1. Penetração de nanopartículas através da pele | 62 |
| 5.2.2. Penetração de nanopartículas de dióxido de titânio (TiO ₂) e óxido de zinco (ZnO) através da pele | 65 |
| 5.2.3. Testes de segurança aplicados às nanopartículas | 67 |
| 5.2.3.1. Testes de segurança em pele normal x pele alterada | 68 |
| 5.2.3.2. Testes de segurança em pele animal x pele humana | 68 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 70 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 71 |

RESUMO

Barbeto, Bruna de Souza. **Fotoestabilidade de filtros solares: panorama geral das tecnologias empregadas**. Macaé, 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro *Campus Macaé*, Macaé, 2014.

Protetores solares constituem a maneira mais eficaz de proteção contra a radiação. Os filtros solares, contidos nas formulações fotoprotetoras, são as substâncias responsáveis por filtrar os raios ultravioletas. Porém, alguns destes filtros, ao absorverem a radiação, sofrem reações fotoquímicas e alterações em sua estrutura são observadas, ocasionando uma diminuição na capacidade de proteção. Atualmente, diferentes estratégias nanotecnológicas são adotadas com o intuito de promover a fotoestabilidade de filtros solares. Entretanto, o tamanho reduzido das nanopartículas pode proporcionar uma penetração através da pele e absorção sistêmica, levando a reações indesejáveis. O objetivo desse trabalho foi conhecer os métodos de preparação de filtros solares que se baseiam na nanotecnologia com o intuito de promover a fotoestabilidade e discutir a questão da segurança e dos riscos à saúde de tais sistemas, através de revisão bibliográfica da literatura. Os resultados mostraram que os métodos empregados aumentaram a fotoestabilidade dos filtros solares e, ainda, que esses métodos reduziram significativamente a liberação dos filtros e sua penetração através da pele, comprovadas pelos resultados dos testes de liberação *in vitro*. Em relação à segurança, opiniões divergentes foram relatadas por diferentes autores. O presente trabalho concluiu que não há padronização de métodos que avaliem tanto a fotoestabilidade quanto a segurança de nanopartículas, que é um tema polêmico que carece de discussão.

Palavras-chave: filtros solares, fotoestabilidade, nanotecnologia, segurança.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Radiação Solar

O sol consiste numa fonte de energia essencial para a manutenção da vida na Terra, garantindo a sobrevivência do homem e demais seres vivos e participando, direta ou indiretamente, da maioria dos ciclos biológicos, através de seus subprodutos: luz visível (Vis), radiação infravermelha (IV) e ultravioleta (UV) (CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005; FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

O espectro eletromagnético da radiação solar que atinge a superfície terrestre compreende energias emitidas na forma de radiação de vários comprimentos de onda, sendo estas radiações divididas em duas regiões maiores de acordo com sua capacidade de ionização atômica, em ionizante e não ionizante. A radiação ionizante é representada pelos raios X e gama, enquanto a radiação não ionizante compreende a ultravioleta, com comprimento de onda entre 100 e 400 nm, a luz visível, de 400 a 800 nm, e a infravermelha, de 800 a 1700 nm, como mostrado na figura 1 (ARAUJO & SOUZA, 2008; HANRAHAN, 2012).

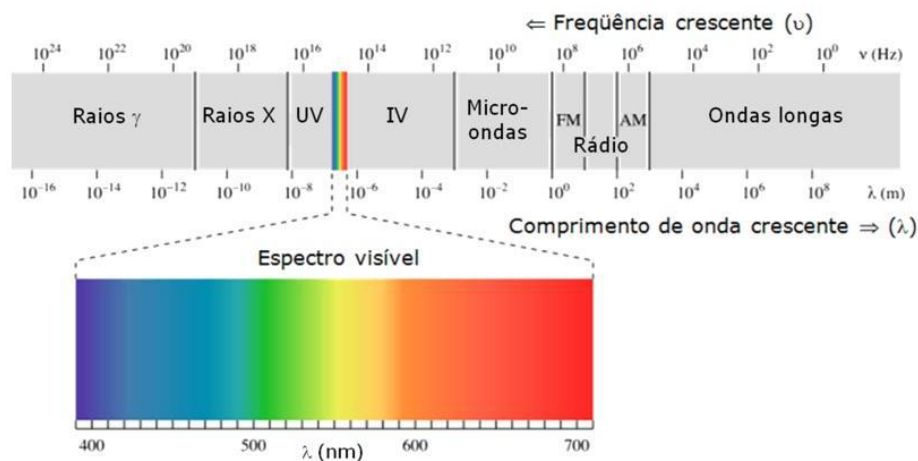


Figura 1. Espectro da Radiação Eletromagnética.
<http://zeus.qui.ufmg.br/~qgeral/?author=1&paged=2>

A presença destas radiações do espectro solar é percebida pelo organismo dos seres humanos através de diferentes formas. A radiação UV é percebida através de reações fotoquímicas e é a principal responsável pelos danos causados à pele (ARAUJO & SOUZA, 2008; FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

1.1.1. Faixas da radiação ultravioleta

A energia da radiação solar aumenta com a redução do comprimento de onda, assim a radiação UV é a de menor comprimento de onda e, portanto, a mais energética, ou seja, a que possui maior capacidade de induzir reações fotoquímicas (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

O espectro do UV divide-se em três regiões de acordo com o comprimento de onda em: radiação ultravioleta C (UVC) de 200 a 290 nm, radiação ultravioleta B (UVB) de 290 a 320 nm e radiação ultravioleta A (UVA) de 320 a 400 nm (HANRAHAN, 2012; RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012; KOCKLER *et al.*, 2012; WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012). A radiação UVA é subdividida em UVA I (320 a 340 nm) e UVA II (340 a 400 nm) (HANRAHAN, 2012; RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012; KOCKLER *et al.*, 2012; WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012).

A radiação UVC embora seja altamente energética, possui pequeno comprimento de onda, sendo, portanto altamente lesiva aos seres vivos, possuindo efeitos carcinogênicos e mutagênicos. Porém, é absorvida totalmente pela camada de ozônio e, portanto não é capaz de atingir a superfície terrestre, não ocasionando danos à pele (ARAUJO & SOUZA, 2008; CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005; KOCKLER *et al.*, 2012).

A radiação UVB possui menor poder de penetração quando comparada à radiação UVA, sendo capaz de atingir a epiderme causando sensação de ardência, eritema e queimaduras. Esta radiação é a responsável pelos danos agudos e crônicos à pele, tais como manchas, descamação e até mesmo o câncer de pele. Além disso, os raios UVB também participam do processo de fotoenvelhecimento, pois ao atingirem a derme papilar podem provocar alterações nas fibras de colágeno e elastina (CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005; ARAUJO & SOUZA, 2008; CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Apesar da camada de ozônio absorver aproximadamente 90% da radiação UVB, a redução desta camada por fatores ambientais tem levado a um aumento da radiação UVB que atinge a superfície terrestre, ocasionando maior incidência de queimaduras e, conseqüentemente, câncer de pele (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007; RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

A radiação UVA, de maior comprimento de onda e, portanto menos energética penetra até as camadas mais profundas da pele atingindo a derme, podendo sofrer absorção pelo DNA dos melanócitos e assim originar precursores de melanoma. Frequentemente esta radiação não causa eritema. Induz pigmentação da pele promovendo o bronzeamento por meio do

escurecimento da melanina, pigmento biológico localizado nas células das camadas externas da epiderme (CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005; ARAUJO & SOUZA, 2008).

1.1.2. Efeitos da radiação ultravioleta

Os efeitos bioquímicos da radiação UV sobre o homem dependem das características individuais da pele exposta, intensidade, frequência e tempo de exposição, que por sua vez dependem da localização geográfica, estação do ano, período do dia e condição climática. A exposição à radiação solar é importante e traz inúmeros benefícios ao ser humano. No entanto, a exposição em excesso e sem a devida proteção pode ocasionar diversos malefícios ao organismo (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007; CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011; CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005).

1.1.2.1. Efeitos benéficos

A exposição à radiação UV traz benefícios ao ser humano, como sensação de bem-estar físico e mental, estímulo à produção de melanina com consequente bronzeamento da pele e tratamento de icterícia (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007; CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Adicionalmente, a radiação UV é utilizada no tratamento da deficiência de vitamina D, da psoríase, da sarcoidose, da micose fúngica e de outras numerosas doenças cutâneas (WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012).

A vitamina D é importante para a absorção de cálcio a partir do trato intestinal, o que contribui para o fortalecimento dos ossos, dentro do organismo ela sofre uma série de transformações para se tornar ativa. Na epiderme, a forma 7 - desidrocolesterol é convertida em vitamina D (colecalfiferol) pela ação da radiação UVB. Através de transformações no fígado e nos rins, a forma ativa 1,25 di-hidroxivitamina D estimula a absorção intestinal do cálcio (WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012).

Para manter os níveis de vitamina D adequados, a exposição solar por um período de tempo curto é geralmente suficiente. Os idosos e crianças são os indivíduos mais suscetíveis à deficiência de vitamina D. A deficiência desta vitamina pode levar ao raquitismo nas crianças, osteomalácia nos adultos e osteoporose e fraturas em idosos (WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012).

A radiação UV é utilizada no tratamento de diversas doenças de pele. A utilização de terapias envolvendo a radiação UV possui baixo custo e pode ser benéfica no tratamento de determinadas doenças. Estudos têm mostrado melhora dos efeitos cutâneos em doenças como: psoríase e sarcoidose, em que se utiliza a aplicação de psoraleno tópico em associação com a terapia UVA, e na micose fúngica, em que tanto a terapia UVA como a UVB tem demonstrado sucesso no tratamento da doença (WILSON, MOON & ARMSTRONG, 2012).

1.1.2.2. Efeitos maléficos

1.1.2.2.1. Fotoenvelhecimento

As alterações observadas na pele e que caracterizam o envelhecimento cutâneo compreende dois processos: intrínseco e extrínseco, também denominado fotoenvelhecimento. O intrínseco é proveniente da degeneração lenta, mas parcialmente reversível dos tecidos conectivos. O fotoenvelhecimento é proveniente de fatores extrínsecos, principalmente os danos da radiação UV, que acelera o envelhecimento da pele e promove alterações características de uma pele fotoenvelhecida (WLASCHEK *et al.*, 2001).

O fotoenvelhecimento sobrepõe-se ao envelhecimento intrínseco, e ocorre em áreas expostas sem proteção à radiação solar. A radiação UV é um acelerador do envelhecimento cutâneo e o dano causado é acumulativo ao longo de toda a vida de um indivíduo. Os danos causados na infância e adolescência podem se manifestar na fase adulta (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

O fotoenvelhecimento é um processo caracterizado pela perda do tônus cutâneo, aumento da desidratação e ressecamento, elastose actínica, pigmentação irregular e aparecimento de rugas mais profundas. É causado por alterações nas funções celulares e deterioração da matriz extracelular dos tecidos conectivos, ocasionando uma desorganização das proteínas estruturais primárias como elastina e colágeno (FISHER & XU, 2005; RABE *et al.*, 2006).

1.1.2.2.2. Câncer de pele

O câncer de pele é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, sendo relativamente raro em crianças e negros, com exceção daqueles já portadores de doenças cutâneas anteriores. Pessoas de pele clara, sensível à ação dos raios solares, ou com doenças cutâneas prévias representam as principais vítimas (INCA, 2014).

O câncer mais frequente em todo o mundo é o de pele, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, ele corresponde a 25% de todos os tumores malignos registrados (INCA, 2014; SBD, 2014).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), o tipo de câncer é definido de acordo com a camada da pele afetada. O câncer de pele é classificado em câncer de pele melanoma e não melanoma, que é subdividido em: carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular (INCA, 2014).

O melanoma cutâneo tem origem nos melanócitos, células que produzem a melanina. É o menos frequente dentre todos os cânceres da pele. Foram previstos no Brasil em 2013, 6.130 casos, segundo o INCA. O melanoma tem o pior prognóstico e o mais alto índice de mortalidade (INCA, 2014; SBD, 2014).

O desenvolvimento de um melanoma ocorre através de uma pinta ou de um sinal pré-existentes na pele, em tons acastanhados ou enegrecidos. Quando se trata de melanoma, a pinta ou o sinal mudam de cor, de formato ou de tamanho, e pode ocorrer sangramento (SBD, 2014).

Em estágios iniciais, o melanoma se desenvolve apenas na camada mais superficial da pele, o que facilita a remoção cirúrgica e a cura do tumor. Nos estágios mais avançados, a lesão é mais profunda e espessa, o que aumenta a chance de metástase para outros órgãos e diminui as possibilidades de cura (SBD, 2014).

O carcinoma basocelular (CBC) é o mais frequente, representa 70% dos casos. O CBC é originário das células basais, que compõem a camada mais profunda da epiderme, a camada basal. Possui baixa letalidade e apresenta grande chance de cura se detectado precocemente (SBD, 2014).

Seu desenvolvimento está diretamente ligado à exposição solar acumulativa durante a vida. Apesar de não causar metástase, pode destruir os tecidos à sua volta, atingindo até cartilagens e ossos (SBD, 2014).

Surge mais frequentemente em regiões mais expostas ao sol, como: face; orelhas; pescoço; couro cabeludo; ombros e costas. A aparência do CBC mais encontrado apresenta-se como um nódulo-ulcerativo, caracterizado por uma pápula vermelha, brilhosa, com uma crosta central, que pode sangrar com facilidade (SBD, 2014).

O carcinoma espinocelular (CEC) é o segundo tipo mais prevalente de câncer de pele, representando 25% dos casos diagnosticados. O CEC tem origem nos queratinócitos da epiderme. Este tipo de câncer pode se disseminar pelos gânglios e provocar metástase. A exposição prolongada ao sol sem proteção representa uma de suas causas, porém o tabagismo,

a exposição às substâncias químicas como arsênio e alcatrão e alterações na imunidade também podem levar ao seu desenvolvimento (INCA, 2014; SBD, 2014).

Normalmente, os CEC possuem coloração avermelhada, e apresentam-se na forma de machucados ou feridas espessos e descamativos, que não cicatrizam e sangram ocasionalmente. Também podem apresentar aparência similar a de verrugas (SBD, 2014).

1.2. Estrutura da Pele

A proteção contra os raios UV fornecida pela pele é formada pela secreção sudorípara, pigmentação (melanina) e pela camada córnea, a camada mais externa da epiderme (BARTH, 2000; LÉPORI, 2002). A Melanina é o pigmento biológico presente na pele, cabelos e unhas, absorve numa extensa faixa de comprimentos de onda, desde o UV até regiões próximas do infravermelho, o que promove a fotoproteção da pele (SCOTTI, 2003).

A pele é composta por três camadas, da mais externa para a mais interna respectivamente: epiderme, derme e hipoderme (Figura 2). Sendo as duas camadas principais: a epiderme e a derme. E abaixo da derme há uma camada constituída por tecido adiposo, a hipoderme (RIBEIRO, 2006).

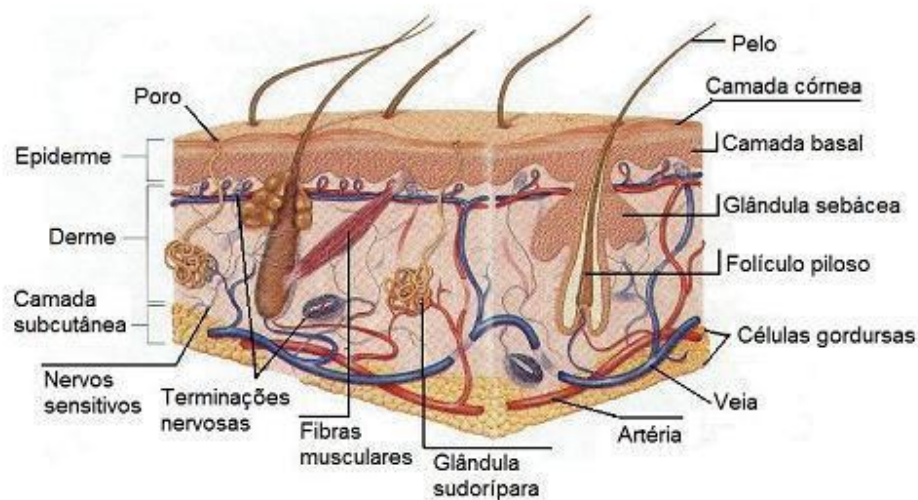


Figura 2. Estrutura da pele.

<http://www.ciencia-online.net/2013/02/pele-fatos-funcoes-e-doencas.html>

A epiderme divide-se em cinco subcamadas, que em ordem de profundidade, são: a camada córnea (mais superficial), a camada lúcida, a camada granulosa, a camada espinhosa e o estrato germinativo ou basal, que é a camada mais profunda da epiderme (figura 3) (RIBEIRO, 2006). Na epiderme, os queratinócitos sofrem um processo de divisão,

diferenciação e morte, o que garante a renovação das células em um período aproximado de 28 dias (RIBEIRO, 2006; NEVES, 2008).

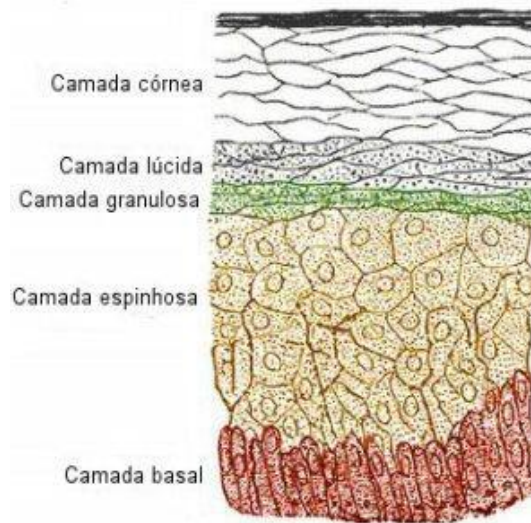


Figura 3. Camadas da epiderme.

<http://funcionalfisioestetica.wordpress.com/category/peeling/>

A camada córnea (ou estrato córneo) é formada pela sobreposição de células achatadas e anucleadas, denominadas corneócitos. Os corneócitos são ricos em filamentos de queratina e envoltos por um envelope composto por proteínas reticulares e lipídios que ficam dispostos em uma matriz lamelar, altamente hidrofóbica (bicamada lipídica), e são conectados por desmossomos, que são responsáveis por manter a coesão entre as células. A matriz lamelar possui função importante na formação da barreira cutânea (PROKSCH & BRANDNER & JENSEN, 2008).

Esta subcamada da epiderme funciona como uma barreira à perda de água do organismo para o meio ambiente e contra a penetração de produtos do meio ambiente, além de refletir a radiação UV garantindo proteção para a pele (LÉPORI, 2002). A camada córnea é hidratada pelo chamado manto hidrolipídico, composto por água, sais minerais, enzimas, vitaminas e gorduras (FREEDBERG *et al.*, 2003).

A camada ou estrato lúcido apresenta-se delgada, composta por células achatadas e com citoplasma repleto de filamentos. A camada seguinte, a granulosa, é responsável pela formação da bicamada lipídica presente entre as células da camada córnea, possui células secretoras de substância fosfolipídica e glicosaminoglicanos, que vedam a passagem de água e outras substâncias entre elas. Os queratinócitos desta camada são ricos em grânulos de querato-hialina (RIBEIRO, 2006).

Acima da camada basal encontra-se a camada espinhosa, formada por queratinócitos de aspecto espinhoso com abundância de tonofibrilas, filamentos intermediários de

citoqueratina que, na medida em que as células se diferenciam, formam grânulos de queratohialina. As células desta camada possuem expansões citoplasmáticas que as mantém unidas pelos desmossomos (RIBEIRO, 2006).

Na camada basal ou estrato germinativo, ocorre a origem da divisão celular (mitose). A camada basal possui estrutura vascularizada que apresenta intensa atividade mitótica, as células sofrem diferenciação até completa queratinização, sendo formadas basicamente por colágeno tipo IV e proteoglicanos (PROKSCH & BRANDNER & JENSEN, 2008). Nesta camada também estão localizados os melanócitos (HEARING, 2011).

A derme fornece sustentação e nutrientes à epiderme. É constituída por um tecido conjuntivo denso composto de células como fibroblastos, granulócitos, macrófagos e macromoléculas sintetizadas pelos fibroblastos que formam a matriz extracelular (MEC), que por sua vez, é composta por colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e fibras proteicas. Ela é formada por duas camadas pouco distintas: a derme papilar e a derme reticular (mais profunda). Nesta camada encontram-se os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e sudoríparas, além de vasos sanguíneos e linfáticos, células conjuntivas e sanguíneas, e diversas terminações nervosas (RIBEIRO, 2006; NEVES, 2008).

Abaixo da derme reticular, está localizada a hipoderme. A ligação entre essas camadas é marcada pela substituição de um tecido dérmico conectivo e fibroso por um tecido predominantemente adiposo. Essas regiões são funcional e estruturalmente bem integradas através de terminações nervosas e vasculares. As células que compõem a hipoderme são denominadas adipócitos, organizados em glóbulos definidos por septos de tecido conectivo fibroso. A hipoderme exerce função de isolamento, reserva energética e proteção (FREEDBERG *et al.*, 2003).

1.3. Protetores Solares

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 30 de 1° de junho de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), protetores solares são definidos como: *“qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação”*.

São classificados na categoria de cosméticos, como grau de risco 2, conforme RDC n° 211 de 14 de julho de 2005, por possuírem indicações específicas, cujas características

exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, quanto ao modo de usar e suas restrições (BRASIL, 2005).

O uso de protetores solares tem o objetivo de reduzir a quantidade de radiação UV a ser absorvida pela pele humana, servindo como uma barreira protetora (ARAUJO & SOUZA, 2008). Os protetores solares constituem a melhor prevenção contra o fotoenvelhecimento e o câncer de pele, visto que a utilização de chapéu ou guarda-sol não é capaz de proteger a pele contra a ação difundida ou refletida dos raios UV (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

1.4. Filtros Solares

Segundo a RDC nº47 de 16 de março de 2006, os filtros solares são definidos como: *“substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção solar, tem a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas visando proteger a pele de certos efeitos danosos causados por estes raios”*.

Os filtros solares devem recobrir e proteger a superfície da pele, mas não devem penetrá-la, para que não ocorra absorção sistêmica pelo organismo. Os filtros solares devem ser atóxicos, pois traços destes são absorvidos através da pele ou ingeridos após serem aplicados nos lábios (ARAUJO & SOUZA, 2008).

Outra característica importante que um filtro solar deve possuir é a fotoestabilidade sob a luz do sol para permitir proteção durante várias horas, sem diminuição da eficácia de proteção e evitar o contato da pele com produtos de degradação, que podem ocasionar danos à saúde (ARAUJO & SOUZA, 2008).

A RDC nº47 de 16 de março de 2006 traz em seu anexo a lista dos filtros UV permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no Brasil, bem como a concentração máxima de uso permitida para cada um deles (BRASIL, 2006).

1.4.1. Classificação dos filtros solares

1.4.1.1. Filtros inorgânicos

Os filtros inorgânicos agem como uma barreira física que não permite a passagem da radiação. Estes filtros são constituídos de partículas inorgânicas na forma de pós opacos, inertes e insolúveis. Os principais representantes desta classe de filtros solares são dois óxidos metálicos: dióxido de titânio e óxido de zinco (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Estes filtros inorgânicos são usados frequentemente, por possuírem baixo potencial alergênico, podem ser utilizados especialmente em formulações de produtos infantis, de uso diário e para indivíduos com peles sensíveis (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011; FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

O mecanismo de ação que promove a proteção contra os raios UV dos filtros inorgânicos envolve tanto a absorção da radiação UV quanto o seu espalhamento e reflexão. Na reflexão e/ou espalhamento, a luz incidente nas partículas inorgânicas é redirecionada, refletindo de volta ou se espalhando por diferentes caminhos, conforme ilustrado na Figura 4. Este processo é responsável pela translucidez e opacidade das partículas de filtros inorgânicos aplicadas sobre a pele (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

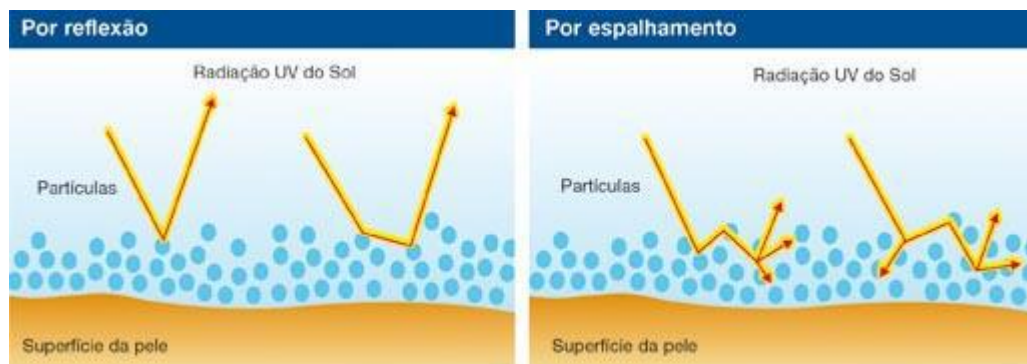


Figura 4. Proteção UV por reflexão e espalhamento (KHURY & BORGES, 2010).

O dióxido de titânio e o óxido de zinco são óxidos que apresentam grande absorção semicondutora de radiação UV (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011). Os mecanismos de absorção e de desativação envolvem transições entre bandas de valência e de condução do sólido (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

O dióxido de titânio é capaz de absorver o UVB, mas não o UVA, e dependendo do tamanho da partícula deste filtro inorgânico, a radiação UVA é refletida. O óxido de zinco, no entanto, possui a capacidade de absorver tanto a radiação UVA quanto a UVB (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Vale ressaltar que o dióxido de titânio apresenta estruturas polimórficas. A forma rutilo é considerada a forma cristalina mais fotoestável, além de possuir um índice de refração maior que a forma anatase. Este fato justifica o motivo pelo qual a forma rutilo é a mais utilizada em formulações fotoprotetoras (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Os óxidos utilizados como filtros solares quando incorporados às formulações ficam suspensos. A avaliação do tamanho destas partículas é importante para garantir a eficácia de

proteção, pois uma camada mais uniforme de filtro é formada sobre a pele quando as partículas possuem tamanho reduzido e para melhorar a aparência da formulação cosmética quando aplicada à pele (ARAUJO & SOUZA, 2008). A tendência em deixar uma película branca sobre a pele apresenta uma desvantagem de sua utilização, porém já existem estudos que utilizam nanotecnologia que tem por objetivo reduzir este desconforto estético (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

1.4.1.2. Filtros orgânicos

Os filtros orgânicos são moléculas orgânicas capazes de absorver a radiação UV de alta energia e baixo comprimento de onda e convertê-la em radiação de baixa energia e alto comprimento de onda, e, portanto inócua ao ser humano (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007; CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

Geralmente, estas moléculas são compostos aromáticos conjugados com um grupo carbonila. Em muitos exemplos, possuem um grupo doador de elétrons, como uma amina ou um grupo metoxila nas posições *orto* ou *para* do anel aromático. Os filtros orgânicos, diferente dos inorgânicos, apresentam a vantagem de formar um filme totalmente transparente após a aplicação sobre a pele (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011; FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

Ao absorverem a radiação UV, os elétrons situados no orbital π HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) são excitados para orbital π^* LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) e, ao retornarem para o estado inicial, o excesso de energia é liberado em forma de calor. As transições eletrônicas que estão envolvidas durante a absorção da luz UV ocorrem entre a diferença de energia HOMO – LUMO (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

PABA e derivados: O PABA (ácido paraminobenzoico) foi uma das primeiras moléculas utilizadas como filtro solar UVB. Porém na década de 80, estudos mostraram que este filtro quando decomposto gerava um produto de degradação denominado nitrosamina, que possui um conhecido potencial carcinogênico, o que fez com que o PABA fosse substituído por filtros orgânicos de outras classes (WOLF *et al.*, 2001), apesar disto o PABA e seus derivados ainda são utilizados no Brasil.

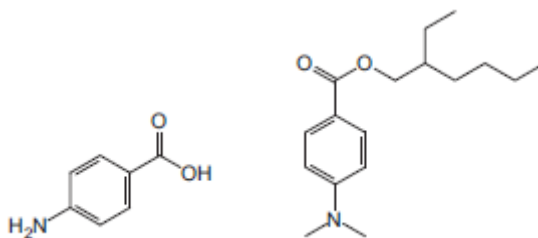


Figura 5. Estrutura química do ácido paraminobenzoico e do etilhexil dimetil PABA (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de cinamato: Esta classe substituiu em grande parte os derivados do PABA, representam os mais potentes filtros absorvedores da radiação UVB. A presença de ligações duplas conjugadas em suas estruturas permite maior deslocamento eletrônico. Por serem pouco estáveis fotoquimicamente, devem ser utilizados em associação com outros filtros para que seja atingido seu máximo de absorção e alcançado um coeficiente de proteção elevado (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

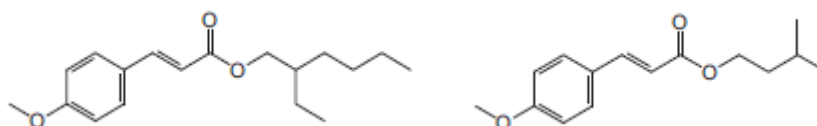


Figura 6. Estrutura química do octil metoxicinamato e do isoamil p – metoxicinamato (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de salicilato: Os salicilatos são compostos orto dissustituídos lipossolúveis. Por serem fracos absorventes de radiação UVB devem ser utilizados em combinação com outros filtros UV. Apesar disto, são muito estáveis. Não interagem com os solventes da formulação e são bem tolerados. Estes filtros possuem elevada substantividade, ou seja, capacidade para manter a sua eficácia após a exposição à água e à transpiração, explicada pelo fato de serem insolúveis em água. Podem ser utilizados para estabilizar e evitar a fotodegradação de outros filtros solares (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

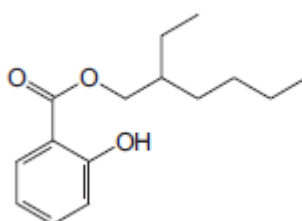


Figura 7. Estrutura química do octil salicilato (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de benzimidazol: O ácido fenilbenzimidazol sulfônico é o representante mais utilizado desta classe. Os filtros da classe dos benzimidazois são hidrossolúveis e eficazes contra a radiação UVB. Podem completar a atividade dos filtros lipossolúveis, quando adicionados à fase aquosa das formulações (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

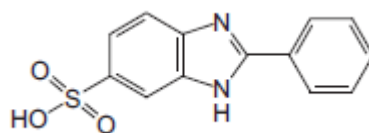


Figura 8. Estrutura química do ácido fenilbenzimidazol sulfônico (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados do benzilideno cânfora: Os representantes desta classe são compostos de estrutura bicíclica. Excelentes filtros UVB, permitem a absorção elevada em baixas concentrações. As reações adversas relatadas ao se utilizar estes filtros são raras (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

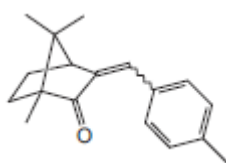


Figura 9. Estrutura química do 4 - metilbenzilideno cânfora (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de benzofenona: As benzofenonas (BFs) cobrem a totalidade das radiações UV e podem ser consideradas como filtros solares de largo espectro. Sua estrutura é composta de dois anéis aromáticos ligados por um grupo carbonila, os substituintes nos anéis conferem propriedades e características distintas a cada molécula. Estudos apontam a presença sistêmica de BFs após aplicações cutâneas e sugerem que tais moléculas podem atuar como desreguladores endócrinos, em especial nos receptores de estrogênio. No entanto, esta classe de filtros solares é muito utilizada (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

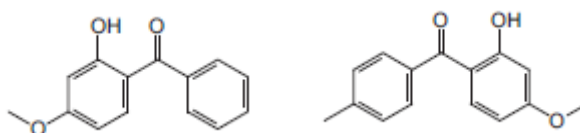


Figura 10. Estrutura química da benzofenona-3 e da benzofenona-10 (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de dibenzoilmetano: A avobenzona ou butil metoxidibenzoilmetano (BMDBM) é o representante mais conhecido desta classe e um dos filtros orgânicos UVA mais usados no mundo. Numerosos produtos destinados à proteção solar o contêm, isolado ou combinado a outros filtros solares (ARAÚJO & SOUZA, 2008).

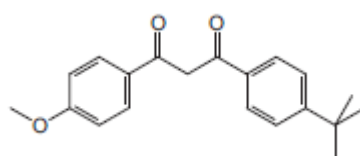


Figura 11. Estrutura química do butil metoxidibenzoilmetano ou avobenzona (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados de antranilato: São filtros UVB fracos, absorvem principalmente a radiação UVA, embora possuam baixa capacidade fotoprotetora. Os antranilatos são compostos estáveis, porém menos eficazes que as benzofenonas e por isso, são menos utilizados. O antranilato de metila é o exemplo mais utilizado desta classe (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

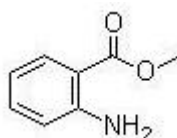


Figura 12. Estrutura química do antranilato de metila (KOCKLER *et al.*, 2012).

Octocrileno: Possui um excelente perfil de segurança com baixa irritação, baixa fototoxicidade e reduzido potencial alergênico. Geralmente é usado em combinação com outros filtros UV, a fim de obter fórmulas com elevado fator de proteção solar (FPS) e para promover fotoestabilidade, como em associação com a avobenzona (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

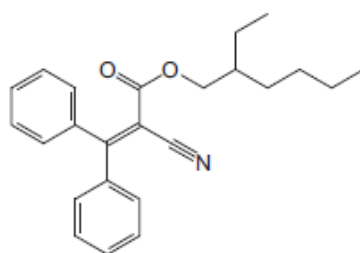


Figura 13. Estrutura química do octocrileno (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados do benzotriazol: O representante desta classe é o metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (MBBT ou Tinosorb M). É um filtro solar de amplo espectro e apresenta fotoestabilidade. Possui menor toxicidade, seu tamanho de partícula reduzido minimiza a absorção sistêmica e os efeitos endócrinos indesejados (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012).

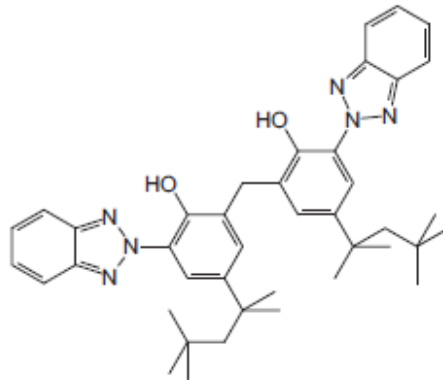


Figura 14. Estrutura química do metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (KOCKLER *et al.*, 2012).

Derivados da triazina: O representante desta classe é o bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT ou Tinosorb S). Este filtro possui amplo espectro de proteção e também é fotoestável. Assim como o MBBT, seu tamanho de partícula reduzido também minimiza a absorção sistêmica e os efeitos endócrinos indesejados (RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012). O Tinosorb S é utilizado para promover a fotoestabilidade da avobenzona (BALOGH *et al.*, 2011).

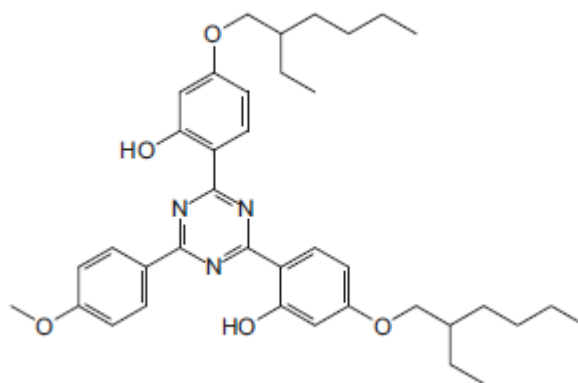


Figura 15. Estrutura química do bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (KOCKLER *et al.*, 2012).

1.4.2. Associação de filtros solares

A necessidade de obter FPS mais elevado em protetores solares foi um dos fatores que levou à associação de filtros solares. Ao se utilizar uma combinação de filtros UVA e UVB, obtém-se um protetor solar com um amplo espectro de proteção à pele (ARAÚJO & SOUZA, 2008).

Como a maioria dos filtros solares absorvem apenas parte da região do ultravioleta (UVA ou UVB), para se obter uma proteção completa deve-se fazer uma combinação entre estes filtros. Entretanto, a combinação de diferentes tipos de filtros pode causar alto grau de irritabilidade quando aplicados à pele (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

A associação dos filtros inorgânicos permite obter formulações finais com baixo potencial alergênico e irritante. Além desta vantagem, é possível obter produtos com amplo espectro de proteção utilizando apenas filtros inorgânicos, uma vez que o dióxido de titânio e o óxido de zinco bloqueiam tanto a radiação UVA quanto a UVB (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

Os filtros orgânicos geralmente são utilizados em combinação, pois quando utilizados de maneira isolada não atingem as determinações de FPS determinadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Quando associados, muitas vezes ocorre sinergismo (SALGADO GALANTE & LEONARDI, 2004). Combinações específicas de filtros orgânicos são frequentes, dependendo das características que se espera do produto final, como resistência à água, e ainda para promover a fotoestabilidade (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

A associação de filtros inorgânicos e orgânicos talvez seja a melhor opção, pois um FPS mais elevado é alcançado utilizando uma concentração menor de cada filtro, o que diminui os efeitos indesejáveis ocasionados quando utilizados isoladamente (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

1.5. Fator de Proteção Solar (FPS) e Fator de Proteção UVA (FPUVA)

Após o desenvolvimento de uma formulação fotoprotetora, é necessário realizar testes para determinar o FPS e o FPUVA, uma vez que seus valores devem constar no rótulo do protetor solar, conforme normas da RDC nº 30 de 1º de junho de 2012 (CABRAL, PEREIRA & PARTATA, 2011).

A eficácia de um protetor solar é medida através do FPS e do FPUVA que podem ser determinados por métodos *in vitro* e *in vivo* (BALOGH *et al.*, 2011).

Para fins de registro junto à ANVISA, no Brasil, é exigido e aceito somente o emprego de metodologia *in vivo* para determinação de FPS, de acordo com a Norma FDA ou a Norma COLIPA (*The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association*) (BRASIL, 2012).

A determinação do FPS *in vivo* é realizada através de um estudo clínico no qual são utilizados voluntários sadios com os seguintes fototipos de pele: I, II e III, segundo a classificação de Fitzpatrick, conforme observado no quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos fototipos de pele proposta por Fitzpatrick ¹.

| | Grupo | Eritema | Pigmentação | Sensibilidade |
|-----|-----------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| I | Branca | Sempre se queima | Nunca se bronzeia | Muito sensível |
| II | Branca | Sempre se queima | Às vezes se bronzeia | Sensível |
| III | Morena clara | Queima (moderado) | Bronzeia (moderado) | Normal |
| IV | Morena moderada | Queima (pouco) | Sempre se bronzeia | Normal |
| V | Morena escura | Queima (raramente) | Sempre se bronzeia | Pouco sensível |
| VI | Negra | Nunca se queima | Totalmente pigmentada | Insensível |

¹ Adaptado de VELASCO *et al.*, 2011.

A metodologia consiste em aplicar o protetor solar em locais específicos nas costas destes voluntários e manter áreas sem aplicação do produto. Em seguida, estes locais são expostos a uma série de doses controladas de radiação UVB, vinte minutos após a aplicação do produto. Observa-se o tempo de formação do eritema e obtém-se o FPS após a realização dos cálculos (KHURY & BORGES, 2010).

O valor de FPS (Eq. 1) consiste na razão entre o tempo de exposição à radiação UVB necessário para desenvolver eritema na pele protegida pelo fotoprotetor e o tempo, para o mesmo efeito, com a pele desprotegida, sem aplicação de qualquer produto. Ou seja, o FPS pode ser definido como a razão entre a dose eritematógena mínima (DEM) na pele protegida com o fotoprotetor e a DEM na pele ausente de proteção (BALOGH *et al.*, 2011; VELASCO *et al.*, 2011). A DEM é a quantidade mínima de energia solar em que se observa o aparecimento de eritema (BALOGH *et al.*, 2011).

$$FPS = \frac{DEM \text{ (na pele protegida)}}{DEM \text{ (na pele desprotegida)}}$$

Equação 1

O Método de Mansur é a metodologia adotada para determinação do FPS *in vitro* de filtros químicos. O método consiste na análise do espectro de absorção ou de transmissão da radiação UV de soluções diluídas dos fotoprotetores em solvente adequado. É realizada a leitura espectrofotométrica das absorvâncias, entre 290 e 320 nm (com intervalos de 5 em 5 nm), das amostras dissolvidas em etanol, numa concentração final de 0,2 µL/mL. Utilizando a equação de Mansur (Eq. 2) e os dados envolvidos nos cálculos (Tabela 1), é possível calcular o FPS da formulação (VELASCO *et al.*, 2011).

$$FPS = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot abs(\lambda) \quad \text{Equação 2}$$

Onde,

FC = fator de correção

EE (λ) = efeito eritemogênico da radiação de comprimento de onda (λ)

I (λ) = intensidade do sol no comprimento de onda (λ)

Abs (λ) = leitura espectrofotométrica da absorvância da formulação no comprimento de onda (λ)

Tabela 1. Ponderação empregada no cálculo do fator de proteção solar por espectrofotometria com um fator de correção igual a dez (VELASCO *et al.*, 2011).

| λ (nm) | EE (λ) x I (λ) valores relativos |
|----------------|--|
| 290 | 0,0150 |
| 295 | 0,0817 |
| 300 | 0,2874 |
| 305 | 0,3278 |
| 310 | 0,1864 |
| 315 | 0,0839 |
| 320 | 0,0180 |

A determinação *in vitro* serve de base para estimar o FPS obtido na formulação final de um protetor solar e para fins de controle de qualidade durante o processo de produção, não sendo aceita pela legislação atual para comprovação de FPS (VELASCO *et al.*, 2011).

Para a determinação do FPUVA, a RDC atualmente adotada preconiza a utilização de metodologia *in vitro* e *in vivo*, descritas em normas da COLIPA (BRASIL, 2012).

Os métodos *in vivo* utilizados compreendem o cálculo de PPD (*Persistent Pigment Darkening*) e o cálculo de IPD (*Immediate Pigment Darkening*). O método de PPD baseia-se na resposta de pigmentação persistente (duas a quatro horas após a exposição) da pele frente à radiação UVA, pois seu escurecimento é uma das respostas a esse tipo de exposição. Neste método são analisadas respostas de pigmentação na pele de dez voluntários sadios com peles fototipos: II, III e IV, sendo que a dose de UVA adequada corresponde a aproximadamente 15 J/cm² (VELASCO *et al.*, 2011; KHURY & BORGES, 2010).

O método de IPD baseia-se na observação do escurecimento transitório da pele (bronzamento) de dez voluntários sadios com peles fototipos: II, III e IV, sendo que a dose de UVA corresponde a aproximadamente 1 a 6 J/cm² e, após 15 minutos de exposição, o efeito desaparece (KHURY & BORGES, 2010; BALOGH *et al.*, 2011).

O FPUVA é a razão entre a dose mínima pigmentaria (DMP), determinada no método de PPD, em uma pele protegida por um protetor solar e a dose mínima pigmentaria na mesma pele, quando desprotegida (Eq. 3). A DMP é a dose mínima de radiação UVA requerida para produzir um escurecimento pigmentario persistente na pele com bordas claramente definidas, observado entre 2 e 4 horas após a exposição à radiação UVA (KHURY & BORGES, 2010).

$$FPUVA = \frac{DMP \text{ (pele protegida)}}{DMP \text{ (pele desprotegida)}} \quad \text{Equação 3}$$

Segundo Velasco *et al.* (2011), os seguintes métodos *in vitro* estão disponíveis para determinar a proteção contra a radiação UVA:

Razão UVA/UVB ou Boot's Star Rating: envolve a medida de absorção da formulação no intervalo de 290 a 400 nm. Após esse processo, é feito o cálculo da razão das áreas sob a curva UVA em relação à UVB, essa razão é associada com a proteção frente à radiação UVA. O resultado é expresso num sistema de classificação baseado em números de estrelas, portanto quanto maior esse número, maior a proteção à radiação UVA (VELASCO *et al.*, 2011).

Comprimento de onda crítico: o espectro de absorvância de um produto é determinado no intervalo de 290 a 400 nm. O comprimento de onda crítico (λ_c) é definido pelo menor comprimento de onda no qual a absorção do produto é igual a 90% da absorção

total. Um fotoprotetor, para ser indicado como adequado na proteção à radiação UVA, deve apresentar valor de λ_c maior ou igual a 370 nm (VELASCO *et al.*, 2011; KHURY & BORGES, 2010).

Para que um protetor solar possa ser aprovado pela ANVISA e liberado para comercialização, a formulação deve cumprir os seguintes requisitos: FPS de no mínimo 6, FPUVA cujo valor corresponda a, no mínimo, 1/3 do valor do FPS declarado na rotulagem e um comprimento de onda crítico de no mínimo 370 nm (BRASIL, 2012).

1.6. Fotoestabilidade de Filtros Solares

A fotoestabilidade de filtros solares é um fator importante a ser considerado em sua etapa de desenvolvimento e na avaliação de seu desempenho posterior quando incorporado na formulação fotoprotetora. Apesar do objetivo dos filtros solares ser a absorção da luz UV, algumas moléculas destes filtros quando absorvem a radiação sofrem reações fotoquímicas e transformações nas suas estruturas são observadas, como isomerização *cis-trans*, em que a forma *trans* (E) tem um maior coeficiente de absorção do que a forma *cis* (Z). Esta transformação é observada no filtro químico octil metoxicinamato (OMC) (Figura 17) e pode afetar seu desempenho de fotoproteção (KOCKLER *et al.*, 2012).

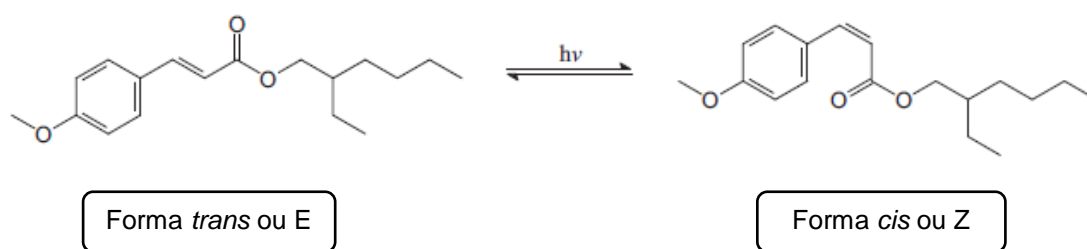


Figura 16. Isomerização *cis-trans* do octil metoxicinamato (OMC) (KOCKLER *et al.*, 2012).

Outra reação fotoquímica que gera alterações na estrutura dos filtros é o tautomerismo *ceto-enol*, que ocorre na molécula do butil metoxidibenzoilmetano ou avobenzona (Figura 17). Essa transformação diminui sua capacidade fotoprotetora, já que o tautômero *enol* absorve na faixa do UVC, enquanto o tautômero *ceto* absorve na faixa do UVA (KOCKLER *et al.*, 2012).

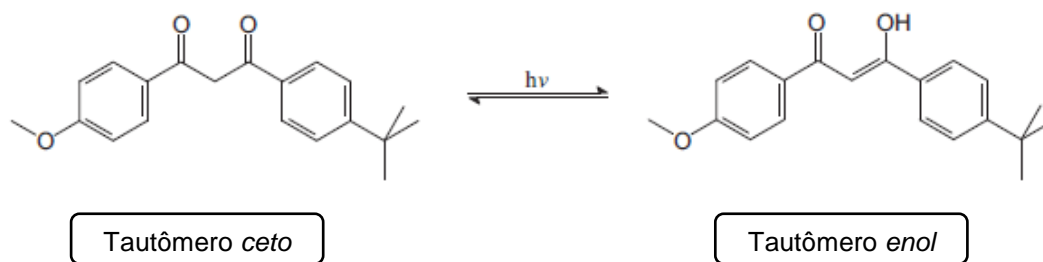


Figura 17. Tautomerismo *ceto-enol* da avobenzona (KOCKLER *et al.*, 2012).

1.6.1. Fotoestabilidade de filtros orgânicos individuais

A fotoestabilidade de 18 filtros orgânicos foi testada através da medida do FPS por um grupo de pesquisa em certo estudo. Neste estudo, cada filtro UV foi incorporado em uma emulsão O/A (óleo/água) e espalhada sobre uma placa de poli (metacrilato de metila) (PMMA). Esta placa foi então irradiada em um simulador solar ($\lambda > 290$ nm) a 650 Wh/m^2 em diferentes períodos de tempo. O FPS foi medido *in vitro*, antes e após a irradiação por diversas vezes para calcular t_{90} % (o tempo, em minutos, quando 90 % do valor de FPS permaneceu sem variação). A recomendação é de que um protetor solar seja aplicado a cada 2 horas, por isso o período de tempo de irradiação utilizado neste estudo foi de 120 minutos (KOCKLER *et al.*, 2012; COUTEAU *et al.*, 2007).

Como resultado deste estudo, os filtros PABA e dietilhexil butamida triazona mostraram fotoestabilidade superior a todos os outros filtros UV empregados neste estudo. Os filtros benzofenona-3, benzofenona-5, ácido fenilbenzimidazol sulfônico e metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol também mostraram boa fotoestabilidade. A maioria dos filtros UV testados, sendo um total de 12: OMC, isoamil metoxicinamato, avobenzona, isopropil dibenzoil metano, etilhexil dimetil PABA, etilhexil triazona, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, benzofenona-10, 4-metilbenzilideno cânfora, octil salicilato, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina e fenil dibenzimidazol tetrasulfonato disódio apresentaram fraca fotoestabilidade, pois t_{90} % da maioria era inferior a 120 minutos (KOCKLER *et al.*, 2012; COUTEAU *et al.*, 2007).

Em estudo semelhante realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, avaliou-se a fotoestabilidade dos filtros através da determinação do FPUVA. O procedimento adotado foi o mesmo que o utilizado para determinar o FPS e o resultado foi expresso como %FPUVA perdida antes e após a irradiação. Quando a porcentagem perdida foi menor do que 10 %, o filtro UV foi considerado fotoestável. O filtro benzofenona-3 apresentou a melhor

fotoestabilidade com uma perda de apenas 3 % do FPUVA. Avobenzona, OMC, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato e bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina foram considerados fotoinstáveis com uma perda de FPUVA entre 41 % e 62 % (KOCKLER *et al.*, 2012; COUTEAU *et al.*, 2009).

1.6.2. Fotoestabilidade de filtros orgânicos em associação

Geralmente os protetores solares contém mais de um filtro UV, portanto torna-se necessário observar a fotoestabilidade destas combinações e o efeito posterior sobre o desempenho do protetor solar. Alguns filtros orgânicos possuem um efeito fotoprotetor sobre outros filtros, como o octocrileno. Estudos sugerem que este filtro exerce um efeito fotoestabilizador quando incorporado às formulações contendo os filtros: OMC, avobenzona e benzofenona-3 (KOCKLER *et al.*, 2012).

1.6.3. Fotoestabilidade de filtros inorgânicos

Os filtros inorgânicos geralmente são utilizados em associação com os filtros orgânicos. As principais características destes filtros são sua baixa permeação cutânea, sua elevada fotoestabilidade, não reagem com filtros orgânicos e geralmente são mais seguros clinicamente (SCHALKA & REIS, 2011; CRUZ, ACOSTA-AVALOS & BARJA, 2005; RAI, SHANMUGA & SRINIVAS, 2012; BALOGH *et al.*, 2011).

1.7. Emprego da Nanotecnologia em Cosméticos

A nanotecnologia tem avançado rapidamente nos últimos anos e vem sendo estudada e aplicada em diversas áreas. Ela compreende a síntese, processamento, caracterização e utilização de materiais com dimensões da ordem de 0,1 a 100 nm. O princípio da nanotecnologia é que os materiais na escala nanométrica podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores (ROSSI-BERGMANN, 2008).

A definição de nanomaterial segundo a *European Commission* é a seguinte: *aquele de origem natural, incidental ou manufaturado contendo partículas em estado não-ligado, aglomerado ou agregado para os quais 50% ou mais das partículas da distribuição por número, ou uma ou mais das dimensões externas, situa-se na faixa entre 1 e 100 nm*. Porém, em determinadas situações para certos dispositivos farmacêuticos ou médicos, a definição não

deve excluir o termo “nano” para estruturas especializadas já em uso com diâmetro médio de partícula entre 100 e 1000 nm (GUTERRES, 2013).

Vários foram os avanços percebidos na área cosmetológica nos últimos anos. A nanotecnologia é um destes avanços recentes e vêm sendo mais extensivamente estudada e regulamentada principalmente nas duas últimas décadas. Esta tecnologia está promovendo uma revolução científica e tecnológica de proporções ainda não totalmente conhecidas (SCHMALTZ, SANTOS & GUTERRES, 2005).

A nanotecnologia voltada para a cosmética tem como foco, sobretudo, nos produtos destinados à aplicação na pele do rosto e do corpo, com ação antienvhecimento e de fotoproteção, capazes de penetrar nas camadas mais profundas da pele, potencializando os efeitos do produto (BARIL *et al.*, 2012), como exemplos do emprego da nanotecnologia podemos citar: as nanoemulsões, nanopartículas lipídicas, lipossomas e nanocápsulas (SCHMALTZ, SANTOS & GUTERRES, 2005).

Um nanocosmético é definido por Fronza e colaboradores (2007), como: *“uma formulação cosmética que veicula ativos ou outros ingredientes nanoestruturados e que apresenta propriedades superiores quanto a sua performance em comparação com produtos convencionais”*.

No setor cosmético, as nanopartículas são empregadas em diferentes formulações: xampus, condicionadores, pastas de dentes, cremes antirruga, cremes anticelulite, clareador de pele, hidratantes, pós-faciais, loções pós-barba, desodorantes, sabonetes, fotoprotetores, maquiagens de modo geral, perfumes e esmaltes (FRONZA *et al.*, 2007).

O interesse por nanocosméticos em nível de mercado nacional é recente. Porém, tem envolvido muitas empresas e pesquisadores de universidades brasileiras conceituadas. Em 2005, foi criado e implementado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, a Rede de Nanocosméticos, composta por pesquisadores de universidades e centros de pesquisas brasileiros, além de colaboradores estrangeiros, tendo em vista que o emprego da nanotecnologia na área cosmética é um mercado promissor (BARIL *et al.*, 2012).

1.7.1. Emprego da nanotecnologia em protetores solares

Com o objetivo de assegurar a presença dos filtros solares na camada córnea através do controle de liberação, e com isso, proporcionar maior eficácia, diminuir a permeação cutânea e aumentar a proteção solar, pesquisas recentes vêm sendo desenvolvidas

empregando a nanotecnologia, através dos sistemas nanoestruturados tais como: lipossomas, ciclodextrinas, microesferas poliméricas e nanoesferas (BAILLO & LIMA, 2012).

A nanotecnologia aplicada à fotoproteção é um tema bastante polêmico, em que a segurança desses produtos é o foco das discussões. Para garantir a segurança no uso dos nanocosméticos, são recomendados estudos de permeação *in vitro* e *in vivo* e estudos de nanotoxicidade (BAILLO & LIMA, 2012).

1.8. Aspectos de Segurança dos Sistemas Nanotecnológicos

As diversas vantagens apresentadas pela aplicação da nanotecnologia justificam seu emprego no setor cosmético, principalmente no que se refere a uma maior capacidade de penetração dos ativos nas camadas da pele. Porém, com o desenvolvimento efetivo desta tecnologia, é que se poderá avaliar seus reais benefícios e a segurança dos produtos oferecidos. Os possíveis riscos na aplicação de nanopartículas incluem uma possível toxicidade e uma possível ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados (BARIL *et al.*, 2012).

A maior eficácia dos nanocosméticos em comparação aos cosméticos clássicos é relatada em vários estudos. Entretanto, a questão da segurança desses produtos é polêmica, devendo a utilização dos mesmos ser avaliada pelo consumidor. Todavia, a nanotecnologia voltada aos cosméticos está crescendo cada vez mais, e vem encontrando soluções tecnológicas apropriadas para a produção de produtos mais eficientes (BAILLO & LIMA, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de novos filtros solares é um processo demorado e que requer várias etapas de pesquisa. O caminho percorrido desde a descoberta de uma nova molécula até seu lançamento no mercado requer o envolvimento de profissionais de diferentes áreas com características interdisciplinares, como: químicos, físicos, farmacêuticos e biólogos (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

Portanto, a aplicação de novas tecnologias com o intuito de promover a fotoestabilidade em filtros solares comerciais é uma alternativa que permite obter protetores solares com maior eficácia, segurança e estabilidade, em um período de tempo menor quando comparado ao processo de registro e comercialização de um novo filtro solar fotoestável (FLOR, DAVOLOS & CORREA, 2007).

Vários métodos empregando nanotecnologia têm sido atualmente utilizados com o intuito de promover a fotoestabilidade dos filtros solares. Porém não constam na literatura, publicações científicas que compilem esses métodos e que discutam a questão da segurança e toxicologia dos mesmos, visto que a penetração através da pele pode ser facilitada em sistemas carreadores.

Tendo em vista, que a obtenção desses novos materiais pode tanto melhorar a fotoestabilidade de filtros solares como contribuir negativamente com a segurança dos mesmos, torna-se essencial um estudo dessas técnicas empregadas atualmente.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica das tecnologias empregadas na obtenção de novos ativos para fotoproteção baseados na nanotecnologia para a promoção da fotoestabilidade de filtros solares comerciais e discutir a questão da segurança e riscos à saúde desses novos materiais desenvolvidos.

3.2. Objetivos Específicos

Descrever os novos ativos fotoprotetores obtidos pelo emprego da nanotecnologia para a melhoria da fotoestabilidade.

Discutir as vantagens e desvantagens do emprego dessas técnicas na fotoestabilidade de filtros solares comerciais.

Dissertar sobre os aspectos de segurança dos novos ativos fotoprotetores obtidos pelo emprego da nanotecnologia.

4. METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste estudo baseia-se na revisão integrativa da literatura, um tipo de revisão bibliográfica sistemática. O processo de revisão integrativa segue uma sucessão de etapas bem definidas (Botelho, Cunha & Macedo, 2011).

As bases de dados selecionadas para a busca de artigos foram: *Scopus*, *PubMed* e *Periódicos Capes*. Os seguintes descritores em inglês foram utilizados: *photostability*, *sunscreens*, *nanotechnology*, *nanoparticle* e *photoprotection*. Combinaram-se os descritores *photostability* e *sunscreens*. Em seguida, combinaram-se os descritores *nanotechnology* e *photoprotection*. E por fim, combinaram-se os descritores *nanoparticle* e *photoprotection*.

Antes de ser iniciada a busca nas bases de dados mencionadas, foi realizada a pesquisa pelos termos do vocabulário oficial no DECS (Descritores em Ciências da Saúde) no site "www.bireme.br". A partir das identificações dos descritores necessários para a revisão, foi iniciada a pesquisa dos artigos.

Foram considerados como critérios de inclusão, os artigos publicados no período compreendido entre 2000 e 2014 (mês de término da busca: maio). E após realizar leitura criteriosa do título, das palavras chaves e dos resumos dos artigos encontrados através da estratégia de busca foram incluídos artigos que abordassem a temática da fotoestabilidade de filtros solares em formulações cosméticas e artigos que abordassem o emprego de nanotecnologia em preparações de filtros solares. Foram excluídos aqueles que não atenderam a temática abordada neste trabalho.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 705 artigos foram encontrados nas bases de dados ao utilizar a combinação dos descritores *photostability* e *sunscreens*. Ao combinar os descritores *nanotechnology* e *photoprotection*, 60 artigos foram encontrados. E finalmente, ao realizar a busca dos artigos utilizando a combinação de descritores *nanoparticle* e *photoprotection* foram encontrados 102 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 26 artigos foram selecionados para compor este trabalho.

5.1. Métodos Nanotecnológicos Empregados com o Intuito de Promover a Fotoestabilidade de Filtros Solares

5.1.1. Nanopartículas poliméricas

A nanoencapsulação utilizando um polímero biocompatível e biodegradável é um método vantajoso, pois aumenta a retenção de filtro solar na pele, evitando a penetração para a circulação sistêmica, e consequentemente, melhora a resistência à água e a estabilidade da formulação (NASCIMENTO *et al.*, 2012; PERUGINI *et al.*, 2002; VETTOR *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2014).

5.1.1.1. Caracterização e avaliação de nanopartículas poli (ϵ - caprolactona) contendo 2 - etilhexil - p -metoxicinamato, octocrileno e benzofenona - 3 em preparações antissolares

O objetivo deste trabalho foi de desenvolver, caracterizar e estudar o encapsulamento de três diferentes filtros solares: octilmetoxicinamato (OMC), benzofenona-3 (BF-3) e octocrileno (OCT) em nanopartículas de poli (ϵ - caprolactona) (PCL), para que possam ser utilizadas melhorando a eficácia e segurança de formulações contendo estes filtros solares (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Os dados obtidos na análise de tamanho de partícula indicaram que o tamanho de todas as amostras avaliadas situou-se na faixa entre 100 e 1000 nm. Os perfis de liberação *in vitro* dos filtros solares apontaram que a liberação foi diminuída na presença de NPs. A formulação que continha os filtros livres apresentou o mais alto nível de liberação dentre as formulações estudadas. A diminuição da liberação observada nas formulações que continham

NPs representa cerca de 30 e 43% quando comparado com a formulação sem NPs (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Na determinação do FPS *in vitro*, as formulações que continham NPs apresentaram os maiores valores de FPS, $19,78 \pm 2,0489$ e $22,12 \pm 2,3898$. A formulação que não era composta por NPs apresentou o menor valor de FPS $12,57 \pm 2,8527$ (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Os resultados da análise de comprimento de onda crítico (λ_c) apresentaram valores abaixo do esperado para formulações que cobrem o espectro da radiação UVA e embora os valores de FPUVA das formulações que continham NPs apresentaram-se menor que o da formulação que não as continham, as NPs podem ter contribuído para a redução significativamente menor de FPUVA após a irradiação quando comparada à redução da formulação sem as NPs. Portanto, pode-se supor que as NPs cumprem com seu objetivo que é o de proteger os filtros solares da fotodegradação (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Tabela 2. Valores de comprimento de onda crítico (λ_c) e de FPUVA *in vitro* obtidos antes e após a irradiação (Adaptado de NASCIMENTO *et al.*, 2012).

| Parâmetros | Formulações | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| | B | C | D |
| Comprimento de onda crítico (λ_c) | 352 nm | 352 nm | 352 nm |
| FPUVA antes da irradiação | $2,62 \pm 0,0379$ | $2,09 \pm 0,0321$ | $2,14 \pm 0,0153$ |
| Dose UVA (J/cm^2) | $3,15 \pm 0,0493$ | $2,50 \pm 0,0379$ | $2,56 \pm 0,0200$ |
| FPUVA após a irradiação | $2,50 \pm 0,1604$ | $2,07 \pm 0,0379$ | $2,12 \pm 0,0361$ |
| Redução do FPUVA após irradiação | 4,83% | 0,64% | 0,78% |

Adicionalmente, foram realizados testes a fim de avaliar o potencial de irritação das formulações obtidas. As formulações foram classificadas como não irritantes, em três testes. Porém, o resultado do quarto teste classificou as formulações como moderadamente irritantes (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

5.1.1.2. Efeito do encapsulamento em nanopartículas na fotoestabilidade do agente de proteção solar, 2 - etilhexil – p - metoxicinamato

Neste estudo, foram preparadas e caracterizadas nanopartículas (NPs) de etilcelulose (EC) e de poli (D,L-ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) carregadas com 2 - etilhexil - p - metoxicinamato (OMC). Além disso, a influência das matrizes de nanopartículas na estabilidade fotoquímica do filtro solar também foi estudada (PERUGINI *et al.*, 2002).

No estudo de fotodegradação, o grau de fotodecomposição do OMC foi medido através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e o único produto de fotodegradação foi identificado por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN), como sendo o isômero *cis* do OMC (PERUGINI *et al.*, 2002).

Na loção contendo OMC em combinação com NPs de PLGA vazias, 52,3% do teor de filtro solar foi perdido após a irradiação. O grau de degradação obtido na loção contendo as NPs de PLGA carregadas com filtro solar foi de 38,3%, apresentando uma redução significativa (PERUGINI *et al.*, 2002).

Diferentemente dos dados obtidos para as NPs de PLGA, os dados obtidos para as NPs de EC mostraram que a decomposição induzida por irradiação não foi significativamente afetada pela encapsulação. O teor de filtro solar perdido na loção contendo OMC em combinação com NPs vazias foi de 49,1% enquanto que o teor perdido em loção contendo OMC incorporado às NPs de EC foi de 52,4%. O tamanho das NPs avaliadas neste trabalho situou-se na faixa de 0,5 a 50 μm (PERUGINI *et al.*, 2002).

5.1.1.3. Nanoencapsulação com poli (D,L-ácido lático) para reduzir a fotoativação de um filtro solar

O objetivo deste estudo desenvolvido por Vettor e colaboradores (2008) foi avaliar um sistema baseado em nanopartículas do polímero poli (D,L-ácido lático) (PLA) como um transportador para OMC.

O tamanho de partícula variou de 0,41 a 1,07 μm . O único produto resultante da fotodegradação do OMC foi identificado como sendo o isômero *cis*. Os estudos de fotodegradação realizados através de CLAE mostraram que uma redução estatisticamente significativa na fotodegradação foi obtida para ambas as emulsões testadas, contendo diferentes concentrações de OMC, quando o filtro solar foi encapsulado em NPs de PLA (VETTOR *et al.*, 2008).

A influência da concentração de OMC na capacidade de fotoestabilização quando encapsulado em nanopartículas de PLA, foi avaliada e os resultados mostraram que o efeito de estabilização de OMC em NPs é fortemente afetado em função da concentração do filtro. O efeito de estabilização da nanoencapsulação foi de 36,65%, quando o teor de OMC foi de 0,66%. E quando a quantidade do filtro solar foi aumentada para 5% o efeito estabilizador dobrou para 70,80 % (VETTOR *et al.*, 2008).

A avaliação do FPS *in vitro* mostrou que não houve diferenças significativas entre as formulações contendo OMC livre e contendo nanopartículas carregadas com OMC e, portanto, o desempenho de proteção solar é mantido constante quando o filtro é nanoencapsulado (VETTOR *et al.*, 2008).

5.1.1.4. Efeito do poli (metacrilato de metila) (PMMA) encapsulado com filtro orgânico ultravioleta (UV) sobre a absorção UV e o fator de proteção solar (FPS) *in vitro*

Neste estudo, foram produzidos e caracterizados os filtros orgânicos UV: benzofenona-3 (BF-3), avobenzona (AVO), OMC e dietilamino hexil hidroxibenzoil benzoato (DHHB) encapsulados em poli (metacrilato de metila) (PMMA). Foram investigados os efeitos destes novos filtros UV encapsulados na absorção da radiação UV e no valor de FPS *in vitro*. Além disso, a citotoxicidade destes filtros UV encapsulados foi também apresentada neste estudo (WU *et al.*, 2014).

A avaliação do FPS *in vitro* revelou que as formulações contendo os filtros AVO e OMC encapsulados foram as que apresentaram o maior aumento nos valores de FPS após a irradiação, este aumento foi de aproximadamente 40%. Todos os filtros UV encapsulados apresentaram maior valor de FPS do que os filtros UV não encapsulados, estes por sua vez, sofreram redução nos valores de FPS, assim a encapsulação em PMMA não apenas aumentou os valores de FPS dos filtros UV, mas também promoveu melhora na sua fotoestabilidade (WU *et al.*, 2014).

As nanopartículas poliméricas obtidas neste estudo apresentaram diâmetro médio que variou de 3 a 6 μm (WU *et al.*, 2014).

Os resultados de absorção UV mostraram que o encapsulamento dos filtros em PMMA melhorou a absorção UV, tanto para UVA quanto para UVB. Os filtros UV encapsulados apresentaram menor redução de absorção UV do que os filtros UV não encapsulados. A redução na absorção da radiação UVB observada para o filtro DHHB não encapsulado é de

23% na faixa do UVB e para o filtro encapsulado é de 14%, enquanto que a redução na absorção UVA é de 17% e 4 %, respectivamente (WU *et al.*, 2014).

A análise de citotoxicidade dos filtros UV encapsulados, utilizando linhagem de células da pele (células B16), revelou que o encapsulamento em PMMA diminuiu a citotoxicidade de todos os filtros UV testados e confirmou que estes filtros são seguros e podem ser utilizados em produtos para proteção solar (WU *et al.*, 2014).

Os resultados da análise de permeação transdérmica *in vitro*, utilizando célula de difusão de Franz, apontaram que todos os filtros UV não encapsulados penetraram através do tecido da pele para a solução receptora, com a concentração mais elevada alcançada após 3 horas. Diferentemente do observado para os filtros não encapsulados, todos os filtros UV encapsulados não foram detectados na solução receptora, a qualquer momento. Portanto, os filtros UV encapsulados permaneceram sobre a superfície da pele (WU *et al.*, 2014).

5.1.2. Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas (nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) possuem como base lipídios não irritantes e não tóxicos e proporcionam um sistema de transporte para vários agentes ativos com características de liberação controlada. Além disso, as nanopartículas lipídicas (figura 18) apresentam elevada estabilidade física, protegem ativos lábeis contra a degradação e podem também atuar como filtro solar físico. Esta última característica torna-se importante, pois reduz a concentração de filtro solar que deve ser incorporado, mantendo a eficácia protetora contra a radiação e reduzindo as prováveis reações adversas observadas com o uso do protetor solar (PUGLIA *et al.*, 2012; NICULAE *et al.*, 2013; PUGLIA *et al.*, 2014).

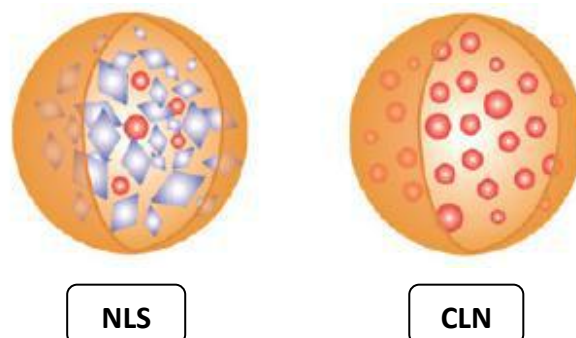


Figura 18. Estrutura das NLS e CLN (MIHRANYAN, FERRAZ & STROMME, 2012).

Embora NLS e CLN possuam tamanho de partículas entre 40 e 1000 nm e sejam baseadas em lipídios sólidos, elas podem ser distinguidas pela sua estrutura interna. CLN são compostas por um lipídio sólido e uma fase oleosa que parecem ser organizados em nanocompartimentos dentro uma matriz lipídica sólida. Esta arquitetura mais complexa garante uma maior estabilidade e a incorporação de uma maior carga de ativo quando comparada com a primeira geração de nanopartículas de lipídios (NLS) compostas apenas por lipídios sólidos (PUGLIA *et al.*, 2012; NICULAE *et al.*, 2013; PUGLIA *et al.*, 2014).

5.1.2.1. Nanopartículas lipídicas como transportador para octilmetoxicinamato: absorção percutânea *in vitro* e estudos de fotoestabilidade

O estudo desenvolvido por Puglia e colaboradores (2012) teve por objetivo avaliar o potencial de uso de NLS e CLN como veículos para OMC. Ambas as estruturas foram formuladas e caracterizadas e sua influência sobre a absorção percutânea *in vitro* também foi avaliada.

As nanopartículas lipídicas obtidas neste estudo apresentam distribuição de tamanho na faixa de 300 a 600 nm (PUGLIA *et al.*, 2012).

Os resultados dos testes de absorção percutânea *in vitro* mostraram que a formulação de gel hidrofílico contendo OMC apresentou maior quantidade de OMC absorvida pela pele, seguida das formulações de OMC em microemulsão e de OMC em NLS. A formulação de OMC em CLN foi a que apresentou menor quantidade de OMC absorvida pela pele (PUGLIA *et al.*, 2012).

No teste de fotoestabilidade *in vitro* foi possível observar a diminuição de 37% na absorvância tanto em formulações OMC-CLN quanto em OMC-ME mensurados a 300 nm. Esta redução é, no entanto, mais importante para OMC-NLS (50 %) e OMC-GEL (61 %). A diminuição da absorvância é atribuída à fotoisomerização *cis-trans* do OMC, o isômero *cis* apresenta o mesmo perfil espectral do isômero *trans*, porém um coeficiente de absorção inferior (PUGLIA *et al.*, 2012).

Os resultados sugeriram que o OMC é mais fotoestável em formulações contendo o reagente Miglyol ® 812 (triglicerídeos capríco/caprílico), visto que houve uma perda menor de absorvância após exposição à UVA em comparação à formulação que não continha tal reagente. Isto sugeriu que o carregamento de OMC em formulações contendo este reagente parece influenciar sua fotoisomerização/degradação. Por outro lado, a presença de álcool na

formulação parece influenciar de maneira negativa a fotoestabilidade do OMC, visto que a maior perda de absorvância foi observada na formulação contendo tal reagente (PUGLIA *et al.*, 2012).

Portanto, CLN demonstraram *in vitro* uma redução significativa na penetração de OMC e elevada eficiência para preservar o OMC da fotodegradação (PUGLIA *et al.*, 2012).

5.1.2.2. Co-encapsulação de butil metoxidibenzoilmetano e octocrileno em nanocarreadores lipídicos: performance UV, fotoestabilidade e liberação *in vitro*

O objetivo deste estudo realizado por Niculae e colaboradores (2013) foi o desenvolvimento de formulações à base de nanopartículas dos filtros BMDBM e OCT co-encapsulados e a avaliação da capacidade de absorção da radiação UV, da fotoestabilidade e da liberação *in vitro* que tais sistemas proporcionaram.

Todas as formulações avaliadas apresentaram diâmetro de partícula na faixa de 104 a 130 nm. Em relação à absorção da radiação UV, as formulações que apresentaram os perfis mais elevados de absorção foram aquelas formuladas com 0,7% de BMDBM e 0,3% de OCT, tanto NLS quanto CLN (NICULAE *et al.*, 2013).

A avaliação da fotoestabilidade dos filtros UV foi realizada submetendo as formulações incorporadas com nanopartículas de lipídios co-encapsuladas com 2,5 % de BMDBM e 1% de OCT à radiação solar simulada. Os resultados apontaram que todas as formulações apresentaram aumento nas propriedades fotoprotetoras em comparação com a formulação que continha os filtros livres (NICULAE *et al.*, 2013).

Os resultados das determinações de FPS e de FPUVA apontaram que os valores de FPS de formulações com nanopartículas lipídicas foram ligeiramente aumentados em comparação com aquele da formulação contendo os filtros livres. Após a irradiação, as formulações contendo NLS e CLN co-encapsulados com BMDBM e OCT mantiveram seu efeito fotoprotetor, enquanto que uma diminuição dos valores de FPS e de FPUVA foi observada na formulação contendo os filtros livres (NICULAE *et al.*, 2013).

O estudo de liberação *in vitro* foi realizado através da célula de difusão de Franz. Ambos os filtros UV encapsulados mostraram uma liberação inicial brusca nos primeiros 30 minutos seguida de uma liberação sustentada nas 8 horas seguintes. A liberação inicial brusca pode ser explicada pela presença dos filtros livres na superfície das nanopartículas decorrente do processo de obtenção das mesmas (NICULAE *et al.*, 2013).

5.1.2.3. Avaliação de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) e nanoemulsões como veículos para filtros UV: caracterização, penetração *in vitro* e estudos de fotoestabilidade

A influência de CLN na absorção percutânea *in vitro* dos filtros solares: bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (Tinosorb S), acetato de hexiltriazone (EHT), dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (DHHB), OMC e avobenzona foi comparada com uma nanoemulsão (NE), formulação que foi escolhida como veículo de referência. Além disso, estudos de fotoestabilidade dos filtros solares foram realizados a fim de determinar a eficácia fotoprotetora dos nanocarreadores contendo estes ativos (PUGLIA *et al.*, 2014).

O método empregado na preparação de CLN produziu nanocarreadores caracterizados por um diâmetro médio de cerca de 200 nm (PUGLIA *et al.*, 2014).

Estudos de fotoestabilidade *in vitro* submeteram formulações contendo CLN e NE, ambas carregadas com os filtros solares, à irradiação UVA. A partir dos espectros registrados pode - se observar uma diminuição de 35% na absorvância das formulações contendo OMC/avobenzona, este resultado já era esperado, visto que estes filtros são considerados fotoinstáveis. Por outro lado, os outros filtros testados não apresentaram uma diminuição significativa na absorvância, como o esperado, uma vez que eles são conhecidos por serem fotoestáveis. Não foram observadas diferenças significativas no comportamento espectral entre as formulações contendo CLN e NE (PUGLIA *et al.*, 2014).

Estudos de absorção percutânea *in vitro*, utilizando membranas de estrato córneo humano, calcularam a quantidade acumulada dos filtros solares permeados através da pele em função do tempo. As menores quantidades de filtros solares permeados através da pele após 24 horas foram obtidas em formulações a base de CLN. Foi observado ainda que, nenhuma quantidade dos filtros EHT e Tinosorb S penetrou através da pele tanto em formulações de CLN e NE, o que pode ser explicado devido à alta substantividade apresentada por estes filtros (PUGLIA *et al.*, 2014).

5.1.3. Micropartículas lipídicas

As micropartículas lipídicas (MLs) constituem um sistema que visa promover a fotoestabilidade de filtros solares, a estrutura destes sistemas consiste em um núcleo lipídico sólido baseado em lipídios de ocorrência natural e estabilizado por uma camada de moléculas de surfactante sobre a superfície. Seus componentes são fisiologicamente compatíveis e biodegradáveis, proporcionando excelente tolerabilidade *in vivo*. Outras vantagens

apresentadas pela MLs são: alta capacidade de carregamento de substâncias lipofílicas, como a maioria dos filtros UVB, diminuição da penetração na pele dos filtros encapsulados e proteção dos agentes incorporados de decomposição através de sua matriz sólida (SCALIA & MEZZENA, 2009; IANNUCELLI *et al.*, 2006; TURSILLI *et al.*, 2007; YENER, INCEGÜL & YENER, 2003).

5.1.3.1. Incorporação em micropartículas lipídicas do filtro UVA, butil metoxidibenzoilmetano combinado com o filtro UVB, octocrileno: efeito na fotoestabilidade

A fotoinstabilidade do BMDBM pode ser reduzida pela adição de filtros UVB, como o octocrileno (OCT). No entanto, o efeito fotoestabilizador do OCT é diminuído na presença de octilmetoxicinamato (OMC). Este aspecto é extremamente relevante, pois geralmente os filtros BMDBM e OMC são utilizados em associação nos protetores solares (SCALIA & MEZZENA, 2009).

O presente estudo desenvolvido por Scalia e Mezzena (2009) relata a incorporação de BMDBM em MLs juntamente com o filtro UVB, octocrileno (OCT), que age também como fotoestabilizador. MLs carregadas com a combinação BMDBM/OCT foram introduzidas numa emulsão, contendo OMC. Adicionalmente, a influência sobre a degradação de BMDBM induzida pela luz foi avaliada. Para efeitos de comparação, MLs contendo somente BMDBM também foram preparadas e avaliadas.

O tamanho das partículas apresentou-se entre 7 e 25 μm e o estudo de fotodegradação em formulações contendo MLs carregadas com BMDBM em combinação com OMC e OCT livres mostrou que a quantidade de BMDBM recuperada após irradiação foi de 74,0 %, correspondente a uma decomposição de $26,0 \% \pm 2,5$, o que revela uma menor degradação comparada à formulação contendo estes filtros livres ($28,6 \% \pm 2,4$) (SCALIA & MEZZENA, 2009).

Os autores deste estudo investigaram também se a co-carga de BMDBM com OCT em MLs poderia produzir uma melhora na fotoestabilidade do filtro UVA. A redução na degradação mais significativa foi observada na formulação de MLs carregadas com a combinação de BMDBM e OCT ($21,5 \% \pm 2,1$). Os experimentos de fotodegradação demonstraram ainda que a estabilidade do OCT foi melhorada após sua incorporação nas partículas lipídicas (degradação $< 0,6\%$). Logo, o co-carregamento de BMDBM com OCT em micropartículas lipídicas é o mais eficaz em promover aumento da fotoestabilidade do filtro UVA (SCALIA & MEZZENA, 2009).

Os resultados dos testes de FPS *in vitro* e relação UVA/UVB apontaram que não houve diferenças significativas nas formulações testadas, indicando que a incorporação de filtros solares em MLs não modifica suas características de atenuação da radiação UV e a proteção UVA (SCALIA & MEZZENA, 2009).

5.1.3.2. Influência da preparação de lipoesfera na fotoestabilidade do butil metoxidibenzoilmetano

O presente estudo desenvolvido por Iannuccelli e colaboradores (2006) teve por objetivo preparar e caracterizar *in vitro* as lipoesferas carregadas com BMDBM. Adicionalmente, a estabilidade fotoquímica do BMDBM, antes e após a incorporação em lipoesferas em formulações cutâneas, foi determinada.

As lipoesferas obtidas apresentaram tamanho entre 1 e 100 μm , sendo que 80 a 90% das partículas estavam presentes na faixa de 10 a 40 μm (IANNUCCELLI *et al.*, 2006).

Os estudos de liberação *in vitro* do filtro solar demonstraram que a porcentagem de liberação do filtro solar das lipoesferas apresentou-se menor do que a porcentagem de liberação do BMDBM livre (IANNUCCELLI *et al.*, 2006).

Os estudos sobre o comportamento fotoquímico do BMDBM microencapsulado demonstraram que o aprisionamento de filtro solar nas matrizes das lipoesferas produziu uma diminuição significativa (86,5 - 98,7%) no grau de decomposição, induzida pela radiação solar, do BMDBM (IANNUCCELLI *et al.*, 2006).

Os estudos de fotodegradação apontaram ainda que, $12,1 \pm 2,6\%$ do conteúdo de filtro solar foi perdido após a irradiação na formulação que continha BMDBM livre. Uma redução estatisticamente significativa foi observada na fotodegradação da formulação que continha o filtro incorporado em microesferas, a porcentagem perdida foi de $4,3 \pm 4,4\%$ (IANNUCCELLI *et al.*, 2006).

5.1.3.3. Micropartículas lipídicas sólidas contendo o filtro solar, octil - dimetilaminobenzoato: efeito do veículo

O presente estudo desenvolvido por Tursilli e colaboradores (2007) centrou-se na preparação e caracterização de MLs carregadas com octil dimetilaminobenzoato (ODAB). A influência das micropartículas na fotoestabilidade do filtro UV foi examinada antes e após a incorporação das MLs em formulações modelo (ou seja, emulsões e géis) adequados para

aplicação tópica. Além disso, o efeito do veículo na estabilização do filtro solar encapsulado em micropartículas também foi avaliado.

As MLs obtidas possuíam distribuição de tamanho entre 1,67 e 15,81 μm e estudos de liberação *in vitro* mostraram que a taxa de liberação do filtro a partir destas MLs foi menor que a taxa de liberação do filtro livre (TURSILLI *et al.*, 2007).

O aprisionamento de ODAB nas MLs produziu uma redução acentuada na decomposição fotoinduzida do filtro UV em comparação com ODAB não encapsulado (o percentual de filtro perdido foi de $43,8 \pm 6,4\%$ para ODAB livre e de $20,0 \pm 5,6\%$ para MLs) (TURSILLI *et al.*, 2007).

Formulações de emulsões O/A e hidrogel contendo ODAB livre e encapsulado em MLs foram submetidas à irradiação solar simulada. Nenhuma diferença estatisticamente significativa no grau de fotodecomposição do filtro solar foi observada entre as emulsões que continham ODAB livre ou encapsulado. Isto indica uma perda do efeito de fotoestabilização das MLs após a sua introdução numa emulsão. Por outro lado, foi observada diminuição significativa na decomposição induzida por irradiação de ODAB nas preparações de hidrogel (o percentual de filtro perdido foi de $87,4 \pm 3,6\%$ para a formulação contendo o filtro UV não encapsulado e de $59,1 \pm 5,5\%$ para a formulação contendo o filtro encapsulado) (TURSILLI *et al.*, 2007).

A eficácia do filtro solar carregado em MLs pode ser afetada por sua incorporação em formulações tópicas. Portanto, a fim de obter o efeito pretendido com a incorporação de filtros em MLs, é importante examinar a influência do veículo a fim de selecionar a formulação mais apropriada (TURSILLI *et al.*, 2007).

5.1.3.4. Importância do uso de microesferas lipídicas sólidas como transportadores para filtros UVB, como exemplo o octilmetoxicinamato

Neste estudo foram preparadas microesferas lipídicas sólidas (MLs) de octilmetoxicinamato (OMC) e foi investigada a liberação, a penetração através da pele e a fotoestabilidade do filtro solar (YENER, INCEGÜL & YENER, 2003).

A porcentagem de liberação e a quantidade de OMC que penetrou o estrato córneo diminuíram quando o OMC foi encapsulado em microesferas. Essas diferenças também foram observadas quando diferentes veículos foram avaliados. A liberação *in vitro* e a penetração em estudos *in vivo* de OMC mostraram-se mais elevadas a partir de um creme oleoso quando

comparado ao gel de carbopol em formulações contendo microesferas de lipídios (YENER, INCEGÜL & YENER, 2003).

Os resultados do estudo de fotoestabilidade mostraram que foi formado produto de fotodecomposição na formulação contendo OMC livre, identificado como sendo o isômero *cis*. Por outro lado, a fotoestabilidade do OMC em microesferas pode ser observada após exposição ao simulador solar. Adicionalmente, a eficácia de absorção da luz UV não sofreu alteração quando o OMC foi incorporado em MLs (YENER, INCEGÜL & YENER, 2003).

5.1.4. Lipossomas

Os lipossomas (figura 19) são vesículas constituídas basicamente por fosfolipídios (que podem ser naturais ou sintéticos) que por sua vez, se organizam em uma ou mais bicamadas concêntricas separadas por um meio aquoso. Esses sistemas organizam-se na presença de água, sendo que, em parte, a orientação da bicamada é determinada pela natureza dos grupos polares e das cadeias carbônicas. São utilizados para encapsular substâncias hidrofílicas e/ou lipofílicas, sendo que as primeiras ficam no compartimento aquoso e as lipofílicas inseridas ou adsorvidas na membrana (BATISTA, CARVALHO & MAGALHÃES, 2007; CHORILLI *et al.*, 2004).

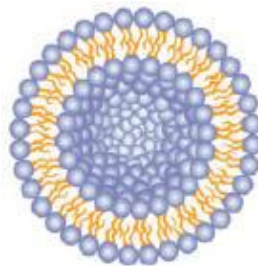


Figura 19. Estrutura do lipossoma (MIHRANYAN, FERRAZ & STROMME, 2012).

5.1.4.1. Encapsulamento de um filtro solar (avobenzona) em lipossomas

O objetivo deste estudo desenvolvido por Madrid e Cabrera (2011) foi comprovar a otimização do encapsulamento da avobenzona em lipossomas e avaliar se os mesmos constituem uma barreira física contra a fotodegradação da avobenzona na presença de OMC.

Os lipossomas obtidos neste estudo apresentaram tamanho de aproximadamente 10 μm e os resultados do estudo de fotoestabilidade, medida através de espectrofotômetro, indicaram que o filtro solar, avobenzona, foi protegido da degradação quando encapsulado. A

porcentagem de degradação da avobenzona encapsulada foi de 22,07%, enquanto que a porcentagem de degradação da avobenzona não encapsulada foi de 32,96% (MADRID & CABRERA, 2011).

Ao avaliar se os lipossomas atuam como barreira física contra a fotodegradação da avobenzona na presença de OMC concluiu-se que os mesmos não atuam como barreira física a luz, já que a porcentagem de degradação da AVO esperada deveria ser menor, contudo a diferença entre o sistema encapsulado e não encapsulado sugere que a incompatibilidade entre a AVO e o OMC foi evitada (MADRID & CABRERA, 2011).

5.1.5. Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (figura 20) (CDs) compreendem oligossacarídeos cíclicos unidos por uma série de ligações α -1,4 formados por seis (α - ciclodextrina [α -CD]), sete (β - ciclodextrina [β - CD]), oito (γ -ciclodextrina [γ -CD]) ou mais unidades de glicose que levam a uma geometria semelhante a taça. Possuem uma superfície exterior hidrofílica e uma cavidade apolar, esta estrutura permite o encapsulamento, apropriadamente dimensionado, de moléculas lipofílicas em seu interior hidrofóbico, através da formação de complexos não covalentes. As ciclodextrinas apresentam a capacidade de melhorar a solubilidade e a estabilidade dos agentes ativos incorporados em seu interior (SCALIA *et al.*, 2004; SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007; SCALIA *et al.*, 2006; YANG *et al.*, 2008; COELHO *et al.*, 2008).

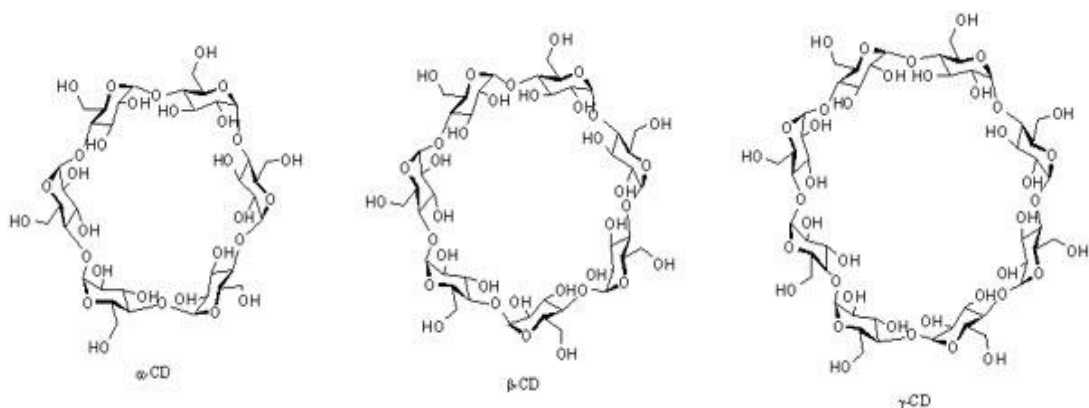


Figura 20. Estruturas das ciclodextrinas.

http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html

5.1.5.1. Complexação do filtro solar, ácido fenilbenzimidazol sulfônico com ciclodextrinas: efeito sobre a estabilidade e a formação de radicais livres fotoinduzidos

Apesar de o filtro solar, ácido fenilbenzimidazol sulfônico (PBSA), ser considerado fotoestável, estudos recentes têm demonstrado que este filtro sob radiação solar simulada gera uma variedade de radicais livres que causam danos ao DNA. Além disso, o PBSA é fracamente solúvel em meio ácido, e por isso, o potencial hidrogeniônico (pH) das formulações deve permanecer em valores superiores a 7. Portanto, acima da faixa de pH ácido desejável para formulações de uso tópico, entre 4 e 6 (SCALIA *et al.*, 2004).

O objetivo deste trabalho desenvolvido por Scalia e colaboradores (2004) foi a preparação e a caracterização dos complexos entre PBSA e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) e metil- β -ciclodextrina aleatória (RM- β -CD) e a investigação do efeito de um terceiro componente (polímero solúvel em água ou L- lisina) na eficiência de complexação. A influência da complexação na geração de radicais livres induzida pela luz sobre o filtro solar e sobre a sua fotoestabilidade e solubilidade em pH ácido também foram apresentadas.

Ao submeter às formulações contendo o PBSA livre e complexado com as ciclodextrinas HP- β -CD e RM- β -CD ao teste de degradação sob radiação solar simulada foi possível observar que a formulação contendo o PBSA livre foi a que apresentou maior teor de filtro perdido após a irradiação (9,1%), seguida da formulação do filtro complexado com RM- β -CD (8,0%). Porém, uma redução significativa foi alcançada na formulação contendo o filtro complexado com HP- β -CD, o teor de filtro perdido foi de 3,9% (SCALIA *et al.*, 2004).

A determinação *in vitro* do FPS das formulações avaliadas mostrou que a complexação não teve influência significativa sobre a capacidade fotoprotetora quando comparados os valores das formulações contendo o PBSA livre e complexado. O grau de absorção UV do filtro solar também não sofreu influência significativa com a complexação (SCALIA *et al.*, 2004).

Os autores concluíram que a complexação do PBSA com HP- β -CD estendeu a estabilidade do filtro solar para as condições de pH ácido ótimas, necessárias às formulações tópicas. Além disso, a inclusão do PBSA na HP- β -CD representa uma estratégia eficaz para melhorar a fotoestabilidade do filtro solar, bem como impedir a formação de radicais livres induzida pela luz. Assim, o sistema PBSA/HP- β -CD também deve minimizar os danos ao DNA causados por tais radicais (SCALIA *et al.*, 2004).

5.1.5.2. Complexação do filtro solar, 4 - metilbenzilideno cânfora com ciclodextrinas: efeito na fotoestabilidade e penetração no estrato córneo humano

Apesar de o filtro solar, 4 - metilbenzilideno cânfora (4-MBC) ser considerado fotoestável, estudos recentes têm demonstrado que este filtro sofre degradação quando exposto à luz solar. Estudos publicados sobre a interação entre ciclodextrinas e 4-MBC não avaliaram a influência da complexação na estabilidade do filtro UV, nem sua permeação através da pele (SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007).

Portanto, o objetivo deste estudo desenvolvido por Scalia, Tursilli e Iannucelli (2007) foi avaliar o potencial de ciclodextrinas na redução da decomposição de 4-MBC sob irradiação solar simulada. Além disso, o efeito da complexação sobre a penetração *in vivo* do filtro UV através do estrato córneo humano foi também avaliada.

Os resultados do estudo de fotodegradação apontaram que um único produto foi identificado após irradiação. Uma vez que os protetores solares comerciais consistem inteiramente (99 %) do isômero *trans*, o fotoproduto foi identificado como sendo o isômero *cis* (SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007).

O teor de filtro perdido na formulação contendo ciclodextrinas foi de 7,1%, um resultado considerado excelente quando comparado ao teor de filtro perdido na formulação contendo 4-MBC livre, de 21,1% (SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007).

As análises de capacidade de absorção UV e de FPS *in vitro* indicaram que a complexação não afetou a capacidade fotoprotetora das formulações de proteção solar examinadas (SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007).

A penetração do 4-MBC através da pele humana foi investigada *in vivo* utilizando a técnica de descamação com fita (*tape stripping method*), que consiste em remover a camada córnea passo a passo com uma fita adesiva, em seguida foi realizada uma análise quantitativa do montante fixado. Formulações contendo o filtro livre e complexado foram aplicadas à superfície da pele e 57,0 a 65,3 % da dose de filtro solar aplicado permaneceu na superfície da pele. No entanto, 21,2 a 25,1 % da dose aplicada permeou o estrato córneo. Não houve diferença significativa entre a porcentagem permeada no estrato córneo entre as duas formulações, o que indicou que a complexação com ciclodextrinas não modificou a disponibilidade cutânea do filtro solar (SCALIA, TURSILLI & IANNUCELLI, 2007).

5.1.5.3. Encapsulamento em lipoesferas do complexo entre butil metoxidibenzoilmetano e hidroxipropil- β -ciclodextrina

A complexação do filtro solar, BMDBM, em ciclodextrinas já foi relatada em outros estudos, porém o efeito de estabilização do HP- β -CD foi mais acentuado em solução do que em emulsões O/A, essa diferença pode ser atribuída ao deslocamento competitivo do filtro solar da cavidade da ciclodextrina pelos excipientes da emulsão. A eficácia reduzida de complexação em emulsões é uma grande desvantagem, uma vez que representam o tipo mais comum de preparações de proteção solar (SCALIA *et al.*, 2006).

A fim de superar este problema, o estudo desenvolvido por Scalia e colaboradores (2006) relata a incorporação do complexo entre HP- β -CD e BMDBM em micropartículas lipídicas (lipoesferas). As lipoesferas carregadas com o complexo BMDBM/HP- β -CD foram incorporadas em uma emulsão e a sua influência sobre a degradação induzida pela luz no filtro UV foi avaliada. Para fins de comparação, lipoesferas contendo BMDBM livre também foram preparadas e examinadas.

As lipoesferas obtidas apresentaram tamanho de partícula entre 5 e 70 μm . Os perfis de liberação *in vitro* do BMDBM encapsulado e não encapsulado mostraram que mais de 90% do filtro solar foi liberado nos primeiros 10 minutos na formulação contendo o BMDBM não encapsulado. A menor taxa de liberação foi observada pelas micropartículas que contêm o filtro UV complexado com HP- β -CD. Portanto, a capacidade de retenção da lipoesfera foi reforçada por encapsulamento do filtro solar com o complexo de inclusão (SCALIA *et al.*, 2006).

Os resultados dos estudos de fotodegradação apontaram que o teor de filtro solar perdido após irradiação na formulação contendo BMDBM livre foi de $28,9 \pm 3,4\%$. A fotodecomposição do BMDBM diminuiu para $17,3 \pm 3,9\%$ após a complexação com HP- β -CD. Uma redução na fotodegradação do filtro solar foi alcançada nas formulações contendo o BMDBM aprisionado em micropartículas e a sua forma complexada, sendo que o teor de filtro perdido foi respectivamente de $15,8 \pm 3,6\%$ e $15,2 \pm 2,8\%$ (SCALIA *et al.*, 2006).

Os resultados descritos no presente estudo levaram os autores a concluir que o complexo BMDBM/HP- β -CD microencapsulado em lipoesferas é eficaz no aumento da fotoestabilidade do filtro solar (SCALIA *et al.*, 2006).

5.1.5.4. Influência da hidroxipropil- β -ciclodextrina na penetração transdérmica e fotoestabilidade da avobenzona

O objetivo do presente estudo foi o de determinar a influência da complexação com hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) sobre a penetração transdérmica e fotoestabilidade de avobenzona. Além disso, o efeito fotoprotetor *in vivo* também foi investigado (YANG *et al.*, 2008).

O estudo de penetração transdérmica, utilizando pele de camundongo, apontou que a penetração foi reduzida quando uma concentração elevada de HP- β -CD (30 %) estava presente na formulação. O tamanho molecular e o caráter hidrofílico do complexo avobenzona/HP- β -CD evitou qualquer penetração significativa através da pele (YANG *et al.*, 2008).

A porcentagem de avobenzona recuperada após irradiação solar simulada em formulações contendo HP- β -CD aumentou quase o dobro quando comparada com a porcentagem recuperada na formulação contendo o filtro livre. A formulação contendo HP- β -CD (30%) foi considerada a mais fotoestável (YANG *et al.*, 2008).

5.1.5.5. Preparação e avaliação de complexos de inclusão de protetores solares comerciais em ciclodextrinas e montmorilonitas: desempenho e estudos de substantividade

Neste estudo desenvolvido por Coelho e colaboradores (2008) foi investigado o processo de inclusão de filtros solares comerciais em ciclodextrinas (CDs) e montmorilonitas, que poderiam ser utilizados como transportadores para filtros solares com o objetivo de desenvolver novas formulações fotoprotetoras com perfis de liberação e de substantividade diferenciados.

As formulações que continham os filtros solares: Eusolex ® 2292 (ácido 3 - [4 - metoxifenil] - 2 - propenoico de éster 2-etil hexil), Eusolex ® 6007 ([4-dimetilamino] benzoico 2-etil hexil éster) e NeoHeliopan ® MA (antranilato de metila) complexados com β -ciclodextrina apresentaram uma melhor interação com a pele e diminuíram significativamente o eritema induzido por radiação UV no teste de irritabilidade, em comparação com a formulação sem β -CD (COELHO *et al.*, 2008).

A determinação do FPS *in vivo* mostrou que houve um aumento significativo no valor de FPS nas formulações que continham o filtro complexado em comparação com a formulação onde o filtro solar encontrava-se livre. Os testes de irritação dérmica e ocular

apontaram que as formulações obtidas não apresentaram irritabilidade e, portanto, foram consideradas seguras (COELHO *et al.*, 2008).

Portanto, os complexos de filtros solares obtidos neste estudo foram considerados adequados para serem incorporados em formulações fotoprotetoras, uma vez que apresentaram absorção sistêmica reduzida, baixa irritabilidade dérmica e maior resistência à água (COELHO *et al.*, 2008).

5.2. Aspectos de Segurança dos Filtros Solares Incorporados em Sistemas Nanotecnológicos

5.2.1. Penetração de nanopartículas através da pele

De acordo com Dowling (2004), embora a nanotecnologia tenha apresentado amplo desenvolvimento nos últimos anos, poucas pesquisas são realizadas sobre a toxicidade de nanopartículas (NPs).

Chen, Tooley e Wang (2013) abordam que o avanço da nanotecnologia trouxe grande preocupação com os riscos e toxicidade potenciais destes materiais. As preocupações em torno do emprego da nanotecnologia em cosméticos e protetores solares abrangem a penetração na pele e a possível exposição sistêmica de formulações de uso tópico.

E embora o mecanismo de penetração ainda não esteja totalmente esclarecido, Labouta e Schneider (2013) apontam que NPs aumentaram a penetração na pele de vários agentes.

Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012) sugerem que a rota de maior relevância à exposição de NPs de produtos cosméticos é a via cutânea. Mihranyan, Ferraz & Stromme (2012) e Antonio e colaboradores (2013) sugerem que a penetração das NPs através da pele ocorra por três caminhos: a permeação intercelular; em que os solutos difundem-se em torno das células da camada córnea, a permeação transcelular; em que os solutos passam diretamente através das células da camada córnea e da matriz lipídica intercelular, e a permeação através dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas.

Embora seja relatado por Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012) que o transporte passivo de NPs através do estrato córneo é altamente improvável, devido à sobreposição dos corneócitos, à presença de bicamada lipídica nos espaços intercelulares e ao ambiente fisiológico encontrado logo abaixo do estrato córneo, que é rico em proteínas. Ojoe (2004) acredita que a penetração de NPs ocorra, portanto, através dos poros; dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas e sudoríparas e assim alcançam os capilares sanguíneos.

Apesar de alguns autores defenderem que um dos mecanismos de penetração das NPs seja através dos folículos pilosos, Chen, Tooley e Wang (2013) apontam que o processo de penetração depende de uma determinada fase do ciclo de crescimento do cabelo; NPs foram detectadas somente quando o crescimento do cabelo e a produção de sebo estavam ativos. Ainda, segundo os autores, o potencial de penetração das NPs é insignificante, principalmente porque os fios de cabelo crescem e empurram estes materiais para a superfície da pele.

Baseado no exposto acima, Friedman, Nasir e Wang (2011) reconhecem que a toxicidade de NPs é dependente de uma variedade de fatores, incluindo o seu tamanho, estrutura, propriedades de superfície (revestimento) e capacidade para agregar, sendo que todos estes podem ser manipulados e alterados durante o processo de desenvolvimento.

Labouta e Schneider (2013) citam que os fatores que afetam a penetração de NPs através da pele incluem: atributos físico-químicos das NPs (tamanho, carga da superfície, química da superfície e estado físico da formulação) fatores relacionados à formulação (veículo) e fatores experimentais (concentração e tempo de exposição às NPs).

Friedman, Nasir e Wang (2011) destacam que o tamanho das NPs representam uma limitação à sua penetração na pele. Quando incorporadas às formulações, as NPs raramente apresentam-se de maneira individual, elas se agrupam formando agregados ou aglomerados (figura 21). As NPs de filtros solares irão se agregar formando partículas com tamanho superior a 100 nm, apresentando características de micropartículas, segundo Gwinn e Vallyathan (2006). Diante disso, as partículas podem não se comportar como verdadeiras NPs, demonstrando superfície elevada, o que irá afetar sua capacidade de penetrar na pele e consequentemente, sua toxicidade.

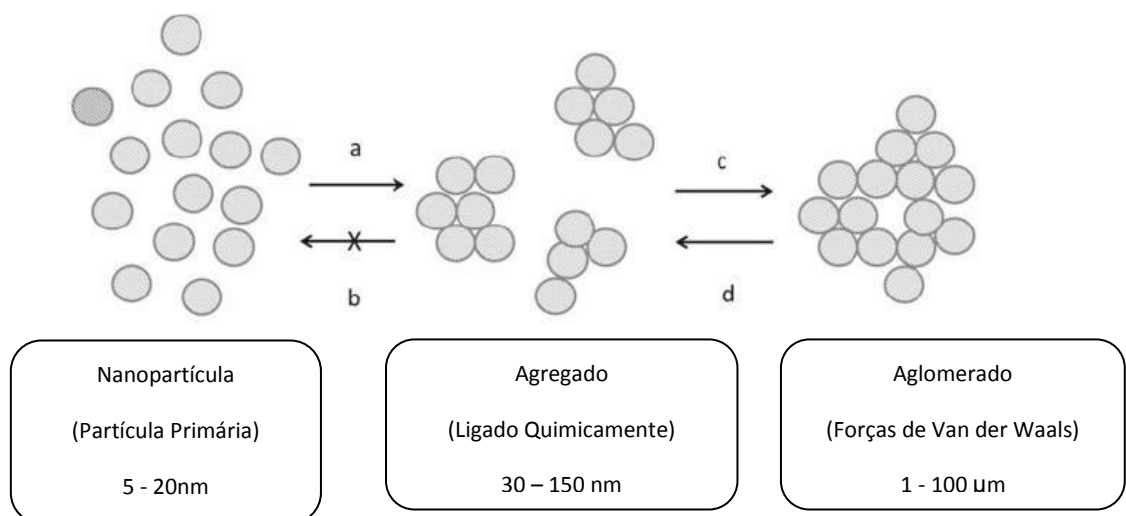


Figura 21. Formação de agregados e aglomerados das nanopartículas (Chen, Tooley & Wang, 2013).

Segundo Dowling (2004), as NPs podem produzir efeitos tóxicos mesmo se o princípio ativo incorporado em seu interior não apresente características tóxicas. Isto ocorre devido à maior área de superfície e ao seu tamanho de partícula reduzido, o que permite que elas penetrem no corpo através de inalação, ingestão ou absorção através da pele.

Para que os efeitos tóxicos das NPs possam ser desencadeados Friedman, Nasir e Wang (2011) destacam que duas barreiras precisam ser vencidas: a penetração no corpo através da pele e as defesas do organismo contra espécies reativas de oxigênio (EROs). Portanto, a segurança das NPs dependerá da sua capacidade em penetrar nas camadas iniciais da pele. O estrato córneo representa duas defesas contra a penetração de NPs, além de ser uma barreira física, é uma camada em constante renovação, o que impede o acúmulo de substâncias em sua superfície.

Gwinn e Vallyathan (2006) afirmam que as formulações de protetores solares na forma de aerossol podem conter NPs de filtros solares que se inaladas podem escapar do mecanismo de fagocitose, ultrapassar as membranas celulares e redistribuir-se a outros locais do corpo, causando efeitos sistêmicos. Os dados apresentados por Friedman, Nasir e Wang (2011) corroboram em parte com a afirmação de Gwinn e Vallyathan (2006) de que o uso de NPs nas preparações em aerossol podem proporcionar um meio através do qual as partículas possam ser inaladas e, finalmente, causar inflamação pulmonar. No entanto, os autores relatam que este risco é teórico e ainda tem que ser determinado *in vivo*.

Ojoe (2004) defende que o encapsulamento de filtros solares permite desenvolver formulações de fotoprotetores de odor agradável e evita a absorção percutânea destes filtros, o que poderia ocasionar danos mais prejudiciais à pele do que a exposição ao sol sem proteção. O risco apresentado pelos filtros solares irá depender de sua toxicidade intrínseca e do seu potencial de exposição sistêmica.

Em contraste ao exposto por Ojoe (2004), Antonio e colaboradores (2013) afirmam que o encapsulamento de filtros solares melhora sua solubilidade em água e a estabilidade, porém devido ao tamanho reduzido das partículas facilita a penetração de moléculas pequenas através da pele.

De acordo com Antonio e colaboradores (2013), a penetração de NPs através dos apêndices cutâneos é proporcional ao seu tamanho. NPs de 10 μm ficam concentradas em torno da abertura do folículo, sem qualquer penetração. Enquanto que NPs com um diâmetro entre 9 e 10 μm penetram através dos folículos pilosos. As NPs de 7 μm são frequentemente vistas em regiões mais profundas do canal do folículo, mas raramente penetram a camada córnea. As NPs de 5 μm apresentam concentrações elevadas no ducto do folículo, mas não

penetram através das camadas. No entanto, NPs menores do que 3 μm atingem o interior do apêndice cutâneo e também são observadas nas camadas superficiais da camada córnea, mas nunca na epiderme.

Devido ao seu reduzido tamanho e a sua reatividade aumentada, as NPs exibem um maior potencial em causar danos do que as partículas maiores, sendo capazes de formar complexos com proteínas, evitarem mecanismos de defesa imunológica e induzirem a formação de radicais livres, segundo Chen, Tooley e Wang (2013).

5.2.2. Penetração de nanopartículas de dióxido de titânio (TiO_2) e óxido de zinco (ZnO) através da pele

Apesar de serem considerados seguros, a utilização dos filtros inorgânicos TiO_2 e ZnO enfrenta como barreira a característica inerente a estes filtros, que é o aspecto esbranquiçado que deixam sobre a pele. Frente a este desconforto estético, estes filtros passaram a ser utilizados na forma de NPs conforme descrito por Friedman, Nasir e Wang (2011), Labouta e Schneider (2013) e Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012).

Normalmente, as partículas de TiO_2 apresentam tamanho que varia de 150 a 300 nm e de 200 a 400 nm para o ZnO , refletindo e dispersando a luz UV, porém com característica esbranquiçada. No entanto, quando as partículas assumem dimensões nanométricas (20 a 150 nm para o TiO_2 e 40 a 100 nm para o ZnO), estes filtros passam também a absorver a radiação UV e refletem os comprimentos de onda na luz visível, fazendo com que os filtros solares apresentem característica transparente sobre a pele e aspecto estético mais agradável, de acordo com Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012) e Friedman, Nasir e Wang (2011). Além disso, segundo Friedman, Nasir e Wang (2011) as NPs destes filtros solares podem ser incorporadas em emulsões a base de água, permitindo que os mesmos sejam suspensos em veículos não oleosos.

Além das vantagens citadas acima, as NPs de filtros solares inorgânicos permitem uma melhor proteção contra a radiação UV, pois o tamanho de partícula reduzido promove melhor espalhamento da formulação sobre a pele, formando uma camada uniforme, que se torna mais eficiente em bloquear a radiação, conforme Friedman, Nasir e Wang (2011) e Labouta e Schneider (2013).

Em relação à penetração destas NPs através da pele, resultados divergentes foram expostos por diferentes autores. Muitos estudos sobre NPs de filtros inorgânicos demonstram

uma incapacidade das partículas em passar através do estrato córneo, ultrapassar as barreiras da epiderme e atingir as células da derme, segundo Friedman, Nasir e Wang (2011).

No ano de 2000, a Comissão Científica Europeia de Cosméticos e Produtos Não Alimentares resumiu uma série de dez estudos que investigavam a absorção percutânea de partículas nanométricas de TiO_2 . Todos os estudos concluíram que as NPs permanecem sobre as camadas superiores da pele. Da mesma forma, as NPs de ZnO mostraram penetração insignificativa além do estrato córneo em estudos com pele humana e animal, conforme relatado por Chen, Tooley e Wang (2013).

Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012) relatam diversos estudos que comprovam que a penetração de NPs não ocorre. Estudos *in vivo* em seres humanos mostraram que NPs de óxido de zinco (média de tamanho de partículas de 26-30 nm) não passaram através do estrato córneo e não houve acumulação nas dobras da pele e / ou raízes dos folículos do cabelo. Além disso, outro estudo mostrou que, quando o protetor solar foi aplicado na pele de suíno *in vitro*, apesar das NPs de óxidos metálicos terem produzido radicais livres, o seu efeito em doses correspondentes foi insignificante em comparação com a produção intrínseca de radicais livres pela pele. A permeação de NPs de titânio através da pele psoriática também foi testada. As NPs penetraram quase ao nível das células vivas da pele (queratinócitos), mas os pesquisadores não encontraram nenhuma evidência de que as partículas atingiram a corrente sanguínea.

Chen, Tooley e Wang (2013) afirmam que várias organizações, incluindo a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovam e consideram seguras para uso as NPs de filtros solares inorgânicos, porém estudos de toxicidade da aplicação de protetores solares contendo NPs sobre a pele ferida ainda precisam ser desenvolvidos.

Por outro lado, Gwinn e Vallyathan (2006) afirmam que a penetração de NPs de filtros solares inorgânicos contidas em protetores solares no estrato córneo e no orifício folicular do cabelo tem sido relatada. Se alcançarem a derme, as NPs podem ser transportadas para o sistema linfático por macrófagos e células dendríticas, ocasionando reações sistêmicas.

Friedman, Nasir e Wang (2011) relatam que a maior preocupação relativa às NPs de TiO_2 e ZnO está na sua capacidade em gerar radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (EROs) quando expostas à radiação UV. Chen, Tooley e Wang (2013) afirmam que elétrons são gerados e induzem a formação de radicais hidroxilos ($\text{OH} \cdot$), peróxidos ($\text{H}_2\text{O}_2 \cdot$), superóxidos ($\text{O}_2 \cdot^-$) e outras EROs. Por sua vez, estas EROs podem causar danos às proteínas, lipídios e DNA. Estes danos acumulados podem alterar o código genético e assim prejudicar de forma irreversível as células e os tecidos.

5.2.3. Testes de segurança aplicados às nanopartículas

Chen, Tooley e Wang (2013) relatam que com a incorporação e utilização de filtros solares em NPs, as preocupações sobre a segurança estão centradas em torno de várias questões: a toxicidade endógena de NPs, a toxicidade potencial na epiderme e a penetração percutânea de nanomateriais através da pele.

Segundo Antonio e colaboradores (2013) no momento existem lacunas no entendimento dos riscos ambientais e humanos oferecidos pelas NPs, portanto, uma grande necessidade em avaliar os impactos ambientais e sobre a saúde são exigidos, o que compreende: as vias de exposição humana e o comportamento destas partículas no corpo. Assim, existem incertezas em se estabelecer estudos de toxicidade dos nanomateriais recentes.

A atenção destes estudos deve ser especialmente concentrada sobre a biocompatibilidade, toxicidade, eficácia, riscos e benefícios. Devido à falta de estudos *in vivo*, a utilização de NPs em seres humanos não é suficientemente segura. Espera-se que o desenvolvimento tecnológico e melhorias na correlação *in vitro* / *in vivo* através de estudos mais aprofundados possa proporcionar um melhor perfil de segurança do uso de NPs, conforme descreve Antonio e colaboradores (2013).

Dowling (2004) chama a atenção para o fato de que os fabricantes deveriam ser obrigados a publicar detalhes da metodologia que eles usaram em testes de segurança em quaisquer produtos contendo NPs às autoridades competentes, a fim de demonstrar que as propriedades destes nanomateriais podem ser diferentes daquelas apresentadas pelas formas convencionais e que este fato é levado em consideração para garantir a segurança do consumidor.

É importante ressaltar que os estudos que evidenciam a toxicidade de NPs na pele foram gerados a partir de estudos *in vitro*. Podendo os estudos de aplicação tópica efetuados *in vivo*, não produzirem os mesmos resultados, principalmente devido à barreira de proteção da pele, que a defende de interação com EROs. Portanto, segundo Friedman, Nasir e Wang (2011) estudos de segurança e toxicidade de NPs *in vivo* tornam-se essenciais.

Dados de um estudo sobre a segurança de nanomateriais relatado por Antonio e colaboradores (2013) mostraram que os participantes da pesquisa demonstraram incerteza em relação às questões sobre a segurança de nanotecnologia na área farmacêutica (60,87 %) e na área cosmética (69,57 %). Além disso, a maioria respondeu de forma positiva em relação à necessidade de mais estudos para avaliar a segurança dos nanomateriais (86,96 %).

5.2.3.1. Testes de segurança em pele normal x pele alterada

Apesar de um grande número de estudos realizarem testes de segurança de NPs em pele normal, deve-se levar em consideração que estes testes também precisam ser realizados em condições em que a pele apresente alguma doença e ainda em pele que sofreu algum efeito mecânico, conforme relatado por Chen, Tooley e Wang (2013).

Dowling (2004) expõe que os cosméticos e os protetores solares são destinados à utilização em pele sem danos. Alguns estudos parecem não observar que NPs presentes em preparações cosméticas possam penetrar na pele que tenha sido danificada anteriormente, por queimaduras graves ou eczema.

Evidências atuais sugerem que a aplicação de protetores solares contendo NPs na pele saudável não representa um risco significativo para a saúde dos indivíduos com pele intacta, porém não há relatos do risco da aplicação em pele anteriormente danificada, segundo Friedman, Nasir e Wang (2011). Gwinn e Vallyathan (2006) relatam que a penetração de partículas maiores que 1 μm é limitada através de uma pele saudável, exceto em áreas que foram riscadas, feridas ou esticadas mecanicamente.

5.2.3.2. Testes de segurança em pele animal x pele humana

A pele humana é considerada como “padrão ouro” em estudos *in vitro* de penetração na pele, especialmente na avaliação do risco dérmico em humanos. Apesar disso, Labouta e Schneider (2013) realizaram um levantamento de estudos de penetração através da pele de NPs de filtros solares inorgânicos e constataram que a pele humana só foi utilizada em 51% dos estudos experimentais de penetração de partículas. Constataram ainda que, 49% dos experimentos de penetração na pele de NPs inorgânicas foram realizados com pele animal.

A utilização de pele animal em estudos de penetração pode ser explicada devido à disponibilidade limitada de pele humana, levando a maior parte dos laboratórios de pesquisa a depender da pele animal. No entanto, existem diferenças estruturais e morfológicas entre a pele humana e animal, especialmente em termos da densidade dos folículos pilosos, espessura do estrato córneo e a quantidade de lipídios da pele. Estas variações poderiam certamente resultar em diferentes perfis de penetração, de acordo com Labouta e Schneider (2013).

As aberturas foliculares (inferiores a 200 nm) poderiam servir como uma porta de entrada para NPs. Por isso, Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012) defendem que peles de animais geralmente não são adequadas para testar produtos cosméticos, pois possuem uma

densidade folicular diferente e, portanto, os estudos podem resultar em sobreavaliação da permeação de NPs quando extrapolados para pele humana.

Diferentemente de Labouta e Schneider (2013) e Mihranyan, Ferraz e Stromme (2012), Pescia e colaboradores (2012) acreditam que a pele de porco compartilha muitas semelhanças com a estrutura da pele humana incluindo a estrutura dos folículos, e tem sido utilizada *in vitro* em estudos de penetração de filtros UV.

Os dados obtidos utilizando pele humana e pele de porco são semelhantes, indicando a adequação da pele de porco como modelo para a pele humana. Tanto que a pele de porco é aceita e validada como um modelo pela Comissão Científica Europeia de Cosméticos e Produtos Não Alimentares, segundo Pescia e colaboradores (2012).

6. CONCLUSÕES

Em relação aos métodos nanotecnológicos empregados para promover a fotoestabilidade de filtros solares comerciais foi possível concluir que o objetivo dos métodos descritos foi alcançado. Os resultados demonstraram aumento na fotoestabilidade e os materiais obtidos foram considerados eficazes na redução da degradação induzida por irradiação nos filtros solares. Além disso, os estudos de liberação *in vitro*, quando realizados, demonstraram que os novos ativos fotoprotetores ajudaram a manter os filtros solares por mais tempo na pele, porém uma redução significativa na liberação destes filtros e consequentemente, sua penetração através da pele, foi observada.

Assim, foi possível concluir que as estratégias apresentadas podem ser propostas para proteger outros filtros químicos fotoinstáveis e para evitar o contato entre a pele e o filtro prevenindo reações cutâneas e absorção sistêmica. Ainda foi possível concluir, que os testes de segurança a que as formulações foram submetidas mostraram sua segurança preliminar, contudo estudos *in vivo* são necessários para atestar a confiabilidade das formulações contendo nanopartículas.

Em relação aos aspectos de segurança dos sistemas nanotecnológicos, concluiu-se que este é um tema que gera bastante discussão e que resultados e opiniões divergentes sobre a sua utilização foram encontrados na literatura.

A necessidade de desenvolvimento e padronização de estudos de segurança que contemplem as nanopartículas é evidente. Os estudos de segurança devem compreender estudos toxicológicos, farmacocinéticos, de irritação cutânea, de penetração cutânea, de absorção sistêmica e de tamanho de partícula.

Concluiu-se que a área da nanotecnologia necessita do desenvolvimento de metodologias analíticas e de técnicas mais sensíveis que permitam o acompanhamento e quantificação de nanopartículas.

Além disso, observou-se a falta de uma legislação específica envolvendo os nanocosméticos. Protocolos para avaliação da segurança em relação às nanopartículas ainda não foram estabelecidos pelo FDA. No Brasil, aspectos regulatórios, como: registro e rotulagem precisam ser adaptados a esta nova tecnologia.

A segurança dos nanocosméticos é um tema que gera dúvidas quanto ao impacto destes novos produtos na saúde do ser humano, porém o emprego da nanotecnologia na área cosmética é bastante promissor e encontra-se em amplo desenvolvimento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONIO, J.R.; ANTÔNIO, C.R.; CARDEAL, I.L.S.; BALLAVENUTO, J.M.A.; OLIVEIRA, J.R. **Nanotechnology in Dermatology**. *An Bras Dermatol.* 2013;89(1):126-36.

ARAUJO, T.S.; SOUZA, S.O. **Protetores Solares e os Efeitos da Radiação Ultravioleta**. *Scientia Plena.*; v.4. n.11.2008.

BAILLO, V.P.; LIMA, A.C. **Nanotecnologia aplicada à fotoproteção**. *Rev. Bras. Farm.* 93(3): 271-278, 2012.

BALOGH, T.S.; PEDRIALI, C.A.; BABY, A.R.; VELASCO, M.V.R.; KANEKO, T.M. **Proteção à Radiação Ultravioleta: Recursos Disponíveis na Atualidade em Fotoproteção**. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):732-42.

BARIL, M. B.; FRANCO, G. F.; VIANA, R. S.; ZANIN, S. M. W. **Nanotecnologia Aplicada aos Cosméticos**. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.13, n.1, Jan. - Mar./2012.

BARTH, A. L. **Fator de proteção solar versus coeficiente de carga de filtros solares químicos: avaliação fotobiológica de uma mistura de filtros solares químicos**. 2000. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)– Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.

BATISTA, C.M.; CARVALHO, C.M.B.; MAGALHÃES, N.S.S. **Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. vol. 43, n. 2, abr./jun., 2007.

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. **O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais**. *Gestão e Sociedade* V.5, N.º11, pp. 121-136. 2011.

BRASIL. ANVISA/MS nº 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece as definições e a classificação de produtos de higiene pessoal. *D.O.U. Poder Executivo*, Brasília, de 18 de julho 2005.

BRASIL. ANVISA/MS. RDC nº 30, de 1º de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. *D.O.U. Poder Executivo*, Brasília, de 04 de junho de 2012.

BRASIL. ANVISA/MS. RDC nº 47, de 16 de março de 2006. Aprova o Regulamento técnico Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes. *D.O.U. Poder Executivo*, Brasília, de 17 de março de 2006.

CABRAL, L.D.S; PEREIRA, S.O.; PARTATA, A.K. **Filtros Solares e Fotoprotetores mais Utilizados nas Formulações no Brasil**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.4, n.3, Pub.4, Julho 2011.

CHEN, L.L.; TOOLEY.I.; WANG, S.Q. **Nanotechnology in Photoprotection**. *Nanotechnology in Dermatology*. Springer. p.9-18. 2013.

CHORILLI, M.; LEONARDI, G.R.; OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V. **Lipossomas em formulações dermocosméticas**. *Infarma*, v.16, nº 7-8, 2004.

COELHO, G.L.N.; DORNELAS, C.B.; SOARES, K.C.C.; SANTOS, E.P.; VERGNANINI, A.L.; SANTOS, T.C.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.L.; DIAS, L.R.S.; CABRAL, L.M. **Preparation and Evaluation of Inclusion Complexes of Commercial Sunscreens in Cyclodextrins and Montmorillonites: Performance and Substantivity Studies**. *Drug Development and Industrial Pharmacy* (2008) iFirst, 1–11.

COUTEAU, C.; FAURE, A.; FORTIN, J.; PAPARIS, E.; COIFFARD, L.J.M. **Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro**. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 44 (2007) 270–273.

COUTEAU, C.; FAURE, A.; FORTIN, J.; PAPARIS, E.; COIFFARD, L.J.M. **Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the UVA-PF in vitro**. *Pharm. Dev. Technol.* 14 (2009) 369–372.

CRUZ, V.M.F.R; ACOSTA-AVALOS, D.; BARJA, P.R. **Estudo da Fotoestabilidade de Protetores Solares por Espectroscopia Fotoacústica**. Universidade do Vale do Paraíba. p.1505-1508. 2005.

DOWLING, A.P. **Development of Nanotechnologies**. *Nanotoday Elsevier*. p. 30-35. 2004.

FISHER, G.J; XU, Y. **Ultraviolet (UV) light irradiation induced signal transduction in skin photoaging.** Journal of Dermatological Science Supplement (2005) 1, S1-S8.

FLOR, J.; DAVOLOS, M.R.; CORRÊA, M.A. **Protetores solares.** Quim. Nova.; 30: 153-158.2007.

FREEDBERG I. M. et al. (eds). **FITZPATRICK`S Dermatology In General Medicine,** New York: MacGraw Hill Professional, p.107, 2003.

FRIEDMAN, A.; NASIR, A.; WANG, S. **The emerging role of nanotechnology in sunscreens: an update.** Expert Review of Dermatology. 6.5 (Oct. 2011): p437.

FRONZA, T.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A.; TEIXEIRA, H. **Nanocosméticos: Em Direção ao Estabelecimento de Marcos Regulatórios.** Porto Alegre: UFRGS, 2007.

GUTERRES, S.S. **Nanocosméticos - do Conceito às Aplicações Tecnológicas.** In: III ESCOLA DE TECNOLOGIA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA (TIF), 2013, Rio de Janeiro. Apresentação de slides...Rio de Janeiro: UFRJ, 2013.

GWINN, M.R.; VALLYATHAN, V. **Nanoparticles: health effects--pros and cons.** Environmental Health Perspectives. 114.12 (Dec. 2006): p1818.

HANRAHAN, J.R. **Sunscreens.** Australian Prescriber.; v.35. n.5. p.148-151. 2012.

HEARING, V. J. **Determination of Melanin Synthetic Pathways.** J Invest Dermatol, v. 17, n. 131(E1), p. E8-E11, 2011.

HEGEDUS, F et al. **Non-surgical treatment modalities of facial photodamage: practical knowledge for the oral and maxillofacial professional.** Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006; v. 35 p. 389–398.

IANNUCCELLI, V.; SALA, N.; TURSILLI, R.; COPPI, G.; SCALIA, S. **Influence of liposphere preparation on butylmethoxydibenzoylmethane photostability.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 63 (2006) 140–145.

INCA. **Câncer de Pele Melanoma e Não Melanoma**. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ao_melanoma>
Acesso em: 22 fev. 2014.

KHURY, E.; BORGES, E. **Protetores Solares**. Out 10 V 68 Especial Dermatologia e Cosmiatria. p. 4-18.

KOCKLER, J.; OELGEMÖLLER, M.; ROBERTSON, S.; GLASS, B.D. **Photostability of sunscreens**. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 13 (2012) 91– 110.

LABOUTA, H.I.; SCHNEIDER, M. **Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review**. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. n.9 (2013) 39–54.

LÉPORI, L.R. **Miniatlas: a pele**. São Paulo: Soriak, 2002. p.74-77.

MADRID, J.F.P.; CABRERA, C.G. **Encapsulation of a sunscreen (avobenzone) in liposomes**. Rev Cubana Farm vol.45 n.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2011.

MAMBRO, V. M. D.; FONSECA, M. J. V. **Mudanças por Radicais Livres e Ação Tópica de Antioxidantes**. Cosmetics & Toiletries Brasil, v. 19, n. 5, p. 74-76, 2007.

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STROMME.; M. **Current Status and Future Prospects of Nanotechnology in Cosmetics**. Progress in Materials Science 57 (2012) 875–910.

NASCIMENTO, D.F.; SILVA, A.C.; MANSUR, C.R.E.; PRESGRAVE, R.F.; ALVES, E.N.; SILVA, R.S.; RICCI-JÚNIOR, E.; FREITAS, Z.M.F.; SANTOS, E.P. **Characterization and Evaluation of Poly (ϵ -caprolactone) Nanoparticles Containing 2-Ethylhexyl-p-Methoxycinnamate, Octocrylene, and Benzophenone-3 in Anti-Solar Preparations**. Journal of Nanoscience and Nanotechnology. Vol. 12, 1–12, 2012.

NEVES, K. **Efeitos do sol sobre a pele**. Edição temática Rev. de negócios da indústria da beleza. São Paulo. n.7.2008.

NICULAE, G.; BADEA, N.; MEGHEA, A.; OPREA, O.; LACATUSU, L. **Coencapsulation of Butyl-Methoxydibenzoylmethane and Octocrylene into Lipid Nanocarriers: UV Performance, Photostability and in vitro Release**. *Photochemistry and Photobiology*, 2013, 89: 1085–1094.

OJOE, E. **Inovação em Fotoproteção II**. *Revista Pharmaceutical Compounding*. Vol. 6 Nr.6, Nov-Dec.2004.

PERUGINI, P.; SIMEONI, S.; SCALIA, S.; GENTA, I.; MODENA, T.; CONTI, B.; PAVANETTO, F. **Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate**. *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002) 37-45.

PESCIA, A.C.; ASTOLFI, P.; PUGLIA, C.; BONINA, F.; PERROTTA, R.; HERZOG, B.; DAMIANI, E. **On the assessment of photostability of sunscreens exposed to UVA irradiation: From glass plates to pig/human skin, which is best?**. *International Journal of Pharmaceutics*. 427 (2012) 217– 223.

PROKSCH, E.; BRANDNER, J. M.; JENSEN, J.-M. **The skin: an indispensable barrier**. *Experimental Dermatology*, v. 17, n. 12, p. 1063-1072, 2008.

PUGLIA, C.; BONINA, F.; RIZZA, L.; BLASI, P.; SCHOUBBEN, A.; PERROTTA, R.; TARICO, M.S.; DAMIANI, E. **Lipid Nanoparticles as Carrier for Octyl-Methoxycinnamate: In Vitro Percutaneous Absorption and Photostability Studies**. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, n. 1, 2012.

PUGLIA, C.; DAMIANI, E.; OFFERTA, A.; RIZZA, L.; TIRENDI, G.G.; TARICO, M.S.; CURRERI, S.; BONINA, F.; PERROTTA, R.E. **Evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) and nanoemulsions as carriers for UV-filters: Characterization, in vitro penetration and photostability studies**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 51 (2014) 211–217.

RABE, J. H. et al. **Photoaging: Mechanisms and repair**. *J Am Acad Dermatol*; v. 55. p.1-19, 2006.

RAI, R.; SHANMUGA, S.C.; SRINIVAS, CR. **Update on Photoprotection**. *Indian J Dermatol*. 2012 Sep-Oct; 57(5): 335–342. 2012.

RAMOS e SILVA, M.; CARNEIRO, S. C. A. S. **Cosmetics for the elderly**. *Clin. Dermatol.*, v. 19, n. 4, p. 413-423, 2001.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada a dermocosmética**. 1. São Paulo: Pharmabooks, 2006. 269.

ROSSI-BERGMANN, B. **A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico**. *Ciência e Cultura*, v. 60, p. 54-57, 2008.

SALGADO, C.; GALANTE, M.C.; LEONARDI, G.R. **Filtros Solares: Mecanismos de Ação e Metodologias em Preparações Magistrais**. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. São Paulo, v.6, n.4, p.224-236, jul/ago. 2004.

SBD. **O que é o câncer de pele e Tipos de câncer de pele**. Disponível em:
<<http://www.sbd.org.br/informacoes/sobre-o-cancer-da-pele/o-que-e-o-cancer-da-pele/>>
<<http://www.sbd.org.br/informacoes/sobre-o-cancer-da-pele/tipos-de-cancer-da-pele/>>.
Acesso em: 22 fev. 2014.

SCALIA, S.; MEZZENA, M. **Incorporation in Lipid Microparticles of the UVA Filter, Butyl Methoxydibenzoylmethane Combined with the UVB Filter, Octocrylene: Effect on Photostability**. *AAPS PharmSciTech*, vol. 10, n. 2, 2009.

SCALIA, S.; MOLINARI, A.; CASOLARI, A.; MALDOTTI, A. **Complexation of the sunscreen agent, phenylbenzimidazole sulphonic acid with cyclodextrins: effect on stability and photo-induced free radical formation**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22 (2004) 241–249.

SCALIA, S.; TURSILLI, R.; SALA, N.; IANNUCELLI, V. **Encapsulation in lipospheres of the complex between butyl methoxydibenzoylmethane and hydroxypropyl- β -cyclodextrin**. *International Journal of Pharmaceutics* 320 (2006) 79-85.

SCALIA, S.; TURSILLI, R.; IANNUCELLI, V. **Complexation of the sunscreen agent, 4-methylbenzylidene camphor with cyclodextrins: Effect on photostability and human stratum corneum penetration**. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 44 (2007) 29–34.

SCHALKA, S.; REIS, V.M.S. **Fator de Proteção Solar: Significado e Controvérsias**. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(3):507-15.

SCHMALTZ, C.; SANTOS, J.V.; GUTERRES, S.S. **Nanocápsulas como uma Tendência Promissora na Área Cosmética: a Imensa Potencialidade deste Pequeno Grande Recurso**. Infarma, v.16, nº 13-14, 2005.

SCOTTI, L.; VELASCO M. V. R. **Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia**. São Paulo: Tecnopress, 2003. p. 12-108.

TURSILLI, R.; PIEL, G.; DELATTRE, L.; SCALIA, S. **Solid lipid microparticles containing the sunscreen agent, octyl-dimethylaminobenzoate: Effect of the vehicle**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 66 (2007) 483–487.

VELASCO, M.V.R.; BALOGH, T.S.; PEDRIALI, C.A.; SARRUF, F.D.; PINTO, C.A.S.O.; KANEKO, T.M.; BABY, A.R. **Novas Metodologias Analíticas para Avaliação da Eficácia Fotoprotetora (*in vitro*) – revisão**. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(1):27-34.

VETTOR, M.; PERUGINI, P.; SCALIA, S.; CONTI, B.; GENTA, I.; MODENA, T.; PAVANETTO, F. **Poly(D,L-lactide) nanoencapsulation to reduce photoinactivation of a sunscreen agent**. International Journal of Cosmetic Science, 2008, 30, 219–227.

WILSON, B.D.; MOON, S.; ARMSTRONG, F. **Comprehensive Review of Ultraviolet Radiation and the Current Status on Sunscreens**. J Clin Aesthet Dermatol. 2012 September; 5(9): 18–23.

WLASCHEK, M.; TANTCHEVA-POÓR, I.; NADERI, L. et al. **Solar UV irradiation and dermal photoaging**. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v. 63, n. 1–3, p. 41-51, 2001.

WOLF, R.; WOLF, D.; MORGANTI, P.; RUOCCO, V. **Sunscreens**. Clinics in Dermatology. 2001; 19:452–459.

WU, P.-S.; HUANG, L.-N.; GUO, Y.-C.; LIN, C.-C. **Effects of the novel poly(methyl methacrylate) (PMMA)-encapsulated organic ultraviolet (UV) filters on the UV absorbance and in vitro sun protection factor (SPF)**. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 131 (2014) 24–30.

YANG, J.; WILEY, C.J.; GODWIN, D.A.; FELTON, L.A. **Influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on transdermal penetration and photostability of avobenzone**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 69 (2008) 605–612.

YENER, G.; INCEGÜL, T.; YENER, N. **Importance of using solid lipid microspheres as carriers for UV filters on the example octyl methoxy cinnamate.** *International Journal of Pharmaceutics* 258 (2003) 203–207.