



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

RAFAEL BERTOLDI

**EFEITOS DA RADIAÇÃO SOLAR NA PELE E A INCORPORAÇÃO DE
BENZOFENONA-3 EM LIPOSSOMAS**

Assis
2012

RAFAEL BERTOLDI

EFEITOS DA RADIAÇÃO SOLAR NA PELE E A INCORPORAÇÃO DE
BENZOFENONA-3 EM LIPOSSOMAS

Trabalho de conclusão de
curso de Curso apresentado ao
Instituto Municipal de Ensino
Superior de Assis, como
requisito do Curso de
Graduação

Orientador: Dr^a Silvia Maria Batista de Souza

Área de Concentração: Ciências Exatas e da Terra

Assis
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

BERTOLDI, Rafael

Efeitos da radiação solar na pele e a incorporação de benzofenona-3 em lipossomas / Rafael Bertoldi. Fundação Educacional do Município de Assis - FEMA -- Assis, 2012.

97p.

Orientador: Silvia Maria Batista de Souza.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA.

1. Radiação Solar. 2. Lipossomas. 3. Benzofenona-3

CDD:660
Biblioteca da FEMA

EFEITOS DA RADIAÇÃO SOLAR NA PELE E A INCORPORAÇÃO DE BENZOFENONA-3 EM LIPOSSOMAS

RAFAEL BERTOLDI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação, analisado pela seguinte comissão examinadora:

Orientador: Dr^a Silvia Maria Batista de Souza

Analisador: Dr. Idécio Nogueira da Silva

Assis
2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Humberto Rogério Bertoldi e Selaine Blat, e minha noiva Fernanda Roque Mendes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Selaine Blat e Humberto Rogério Bertoldi, minha noiva Fernanda Roque Mendes, a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

À professora Silvia Maria Batista de Souza, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia.

A todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento desta monografia.

“Nenhum cientista pensa com fórmulas.”

Albert Einstein
(1879-1955)

RESUMO

Os raios solares podem oferecer inúmeros benefícios aos seres vivos, porém atualmente muitas pesquisas indicam que a exposição excessiva às radiações solares, vem causando sérios problemas de saúde à população. Dentre as radiações emitidas pelo sol, as radiações ultravioletas (UV) são as mais nocivas ao ser humano. Os principais efeitos maléficos destas radiações são manchas e perda da elasticidade, descamação, perda de água e ressecamento da pele, queimaduras solares ou eritema, e o bronzeamento. O efeito que vem causando maior preocupação é o câncer de pele. Para prevenir e diminuir os efeitos maléficos causados pelas radiações ultravioletas solares é necessário o uso de fotoprotetores, que são constituídos por substâncias chamadas de filtros solares. A benzofenona-3 é um dos filtros solares químicos mais usados em todo o mundo, pois este filtro atua absorvendo radiações UVA e UVB. Os lipossomas são vesículas esféricas formadas por fosfolipídios. Utilizando uma formulação lipossomal ocorrerá uma maior concentração de ativos na pele e uma absorção sistêmica menor que as formulações convencionais. Este trabalho teve como objetivo descrever os efeitos da radiação solar na pele, e a incorporação do filtro solar benzofenona-3 em lipossomas. Também há um capítulo direcionado ao ensino médio, no qual cita um experimento que pode ser abordado em sala de aula trabalhando com alguns assuntos, como os efeitos das radiações solares, o uso do protetor solar, funções orgânicas e até mesmo o fenômeno da fluorescência. Ao final do estudo é possível concluir que atualmente é indispensável a utilização do protetor solar para proteger a pele. E a inclusão do filtro solar benzofenona-3 nos lipossomas pode ser uma alternativa bastante viável para melhorar a qualidade dos protetores solares.

Palavras-chave: Radiação Solar; Benzofenona-3; Lipossomas.

ABSTRACT

The sunlight can offer numerous benefits to living beings, but currently many studies indicate that overexposure to sunlight, is causing serious health problems to the population. Among the radiation emitted by the sun, ultraviolet radiation (UV) rays are the most harmful to humans. The main harmful effects of these radiations are spots and loss of elasticity, peeling, water loss and dry skin, erythema or sunburn, and tanning. The effect that is causing the greatest concern is skin cancer. To prevent and reduce the harmful effects caused by solar ultraviolet radiation is necessary to use sun blockers, which are constituted by substances called sunscreens. The benzophenone-3 is one of the most used chemical sunscreens worldwide because this filter acts absorbing UVA and UVB radiation. Liposomes are spherical vesicles formed from phospholipids. Using a liposomal formulation occurs a higher concentration of active into the skin and systemic absorption lower than conventional formulations. This study aimed to describe the effects of solar radiation on the skin, and the incorporation of the sunscreen benzophenone-3 in liposomes. There is also a chapter directed to the high school in which quotes an experiment that can be addressed in the classroom working with some issues such as the effects of solar radiation, the use of sun blocker, organic functions and even the phenomenon of fluorescence. At the end of the study it can be concluded that currently it is essential to use sun blocker to protect the skin. And the inclusion of the sunscreen benzophenone-3 in the liposomes can be a very feasible alternative for improving the quality of sun blockers.

Keywords: Sunlight; Benzophenone-3; Liposomes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Espectro eletromagnético.....	20
Figura 2	–Subdivisões do espectro ultravioleta de acordo com o comprimento de onda.....	22
Figura 3	– Espectro de emissão de uma lâmpada de Hg a baixa pressão...	25
Figura 4	–Espectro típico de emissão de uma lâmpada usada em bronzeamento artificial.....	26
Figura 5	– Principais alvos para danos na molécula de DNA.....	35
Figura 6	– Formação de dímero ciclobutano pirimidina (A), fotoproduto 6,4-pirimidona-pirimidina e isômero Dewar (B), a partir de bases pirimidínicas expostas a radiação UVB.....	36
Figura 7	– Principais bases modificadas no DNA.....	38
Figura 8	– Queratose Actínia.....	39
Figura 9	– Carcinoma Espinocelular.....	40
Figura 10	– Carcinoma Basocelular.....	40
Figura 11	– Melanoma maligno.....	41
Figura 12	– As três camadas da pele, epiderme, derme e hipoderme.....	43
Figura 13	– Diferentes camadas da epiderme.....	44
Figura 14	– Principais células encontradas nas diferentes camadas da epiderme.....	47
Figura 15	– Estrutura do ácido urocânico.....	49
Figura 16	– Reações de formação de melanina.....	50
Figura 17	– Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar.....	52
Figura 18	– Fórmula estrutural genérica dos filtros solares orgânicos.....	53

Figura 19 – Representação esquemática do mecanismo de ação de filtro solares.....	54
Figura 20 – Mecanismo de ação dos filtros solares inorgânicos.....	60
Figura 21 – Estrutura de ressonância das benzofenonas.....	67
Figura 22 – Estrutura da benzofenona-3.....	68
Figura 23 – Espectro de absorção da benzofenona-3 em UV.....	68
Figura 24 – Fórmula estrutural da molécula de fosfatidilcolina e a formação das vesículas lipossomais.....	71
Figura 25 – Comparação entre formulações lipossomais e convencionais.....	72
Figura 26 – Os lipossomas fundem com a membrana celular externa e liberam seu conteúdo para o citoplasma das células através de endocitose.....	73
Figura 27 – Representação esquemática dos vários tipos de lipossomas.....	74
Figura 28 – Estrutura química do colesterol.....	75
Figura 29 – Micrografia eletrônica dos lipossomas com BZ-3 a 7,0mM - fração após coluna G-50. (Aumento 80000x).....	80
Figura 30 – Micrografia eletrônica dos lipossomas com BZ-3 a 7,0mM - fração após coluna G-50. (Aumento 25000x).....	80
Figura 31 – Etapas da experiência que ilustra o poder de absorção dos protetores solares referente às radiações UV.....	82
Figura 32 – Diagrama do processo de fluorescência.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Componentes da pele e sistemas: funções e alterações de alguns sistemas com o envelhecimento.....	33
Tabela 2	- Fototipos de pele.....	51
Tabela 3	- Lista de filtros solares permitidos no Brasil e suas concentrações máximas.....	56
Tabela 4	- Comparação entre os métodos <i>in vivo</i> FDA e COLIPA.....	63
Tabela 5	- Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda.....	66
Tabela 6	- Funções orgânicas e número de ocorrência nos 30 filtros orgânicos.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
BZ-3	Benzofenona-3
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
DEM	Dose eritematógena mínima
FPS	Fator de Proteção Solar
g	Grama
GUV	Vesículas Unilamelares Gigantes
HCl	Ácido Clorídrico
Hg	Mercúrio
IU	Unidades Internacionais
IV	Infravermelha
Kg	Quilogramas
LUV	Vesículas Unilamelares Grandes
mM	Milimolar
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitros
MLV	Vesículas Multilamelares
MUV	Vesículas Unilamelares Médias
nm	Nanômetros
Pa	Pascal
pH	Potencial hidrogeniônico
pI	Ponto Isoelétrico
QA	Queratose Actínia
TRIS	Tris(hidroximetil) aminometano
SUV	Vesículas Unilamelares Pequenas
UV	Ultravioleta

UVA/B/C	Ultravioleta A , B e C
μg	Micrograma
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
NO^{\bullet}	Radical óxido nítrico
ONOO^{-}	Radical peroxinitrito
$\text{O}_2^{\bullet-}$	Radical superóxido
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	17
2.	RADIAÇÃO SOLAR.....	19
3.	RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA.....	22
3.1	RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA A (UVA).....	22
3.2	RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA B (UVB).....	23
3.3	RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA C (UVC).....	24
3.4	A RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA E A CAMADA DE OZÔNIO.....	26
3.5	PRINCIPAIS FATORES QUE MODIFICAM A IRRADIÂNCIA....	27
3.6	EFEITOS BENÉFICOS DA RADIAÇÃO UV.....	28
3.7	EFEITOS NOCIVOS DA RADIAÇÃO UV.....	29
3.7.1	Efeitos maléficos das radiações UV a curto e médio prazo.....	30
3.7.2	Efeitos maléficos das radiações UV a longo prazo.....	31
3.7.2.1	Fotoenvelhecimento.....	32
3.7.2.2	Fotocarcinogênese.....	34
4.	PELE.....	43
4.1	EPIDERME.....	44
4.2	DERME.....	47
4.3	HIPODERME.....	48
4.4	PROTEÇÕES NATURAIS CONTRA A RADIAÇÃO UV.....	48
4.5	TIPOS DE PELE.....	51
5.	FILTROS SOLARES.....	52
5.1	FILTROS QUÍMICOS.....	53
5.1.2	Filtros orgânicos permitidos no Brasil.....	56
5.2	FILTROS INORGÂNICOS.....	59
5.3	FOTOESTABILIDADE.....	61
5.4	EFICÁCIA DOS FILTROS SOLARES E FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR.....	62

5.4.1	Métodos <i>in vivo</i> de determinação do FPS.....	63
5.4.2	Método <i>in vitro</i> de determinação do FPS.....	65
6.	BENZOFENONA-3 (BZ-3)	67
7.	LIPOSSOMAS	70
8.	INCORPORAÇÃO DA BZ-3 EM LIPOSSOMAS	77
9.	APLICAÇÃO NO ENSINO MÉDIO	81
9.1	PROTETOR SOLAR E SEU EFEITO EM TINTAS FLUORESCENTES.....	82
10.	CONCLUSÃO	87
11.	REFERÊNCIAS	88

1. INTRODUÇÃO

Os raios solares podem oferecer inúmeros benefícios aos seres vivos, como por exemplo, o fenômeno da fotossíntese nos vegetais, processo de síntese da vitamina K, e vitamina D que é responsável pelo funcionamento do metabolismo e intestino, prevenção de doenças ósseas como raquitismo e osteoporose nos seres humanos (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; SANTOS, 2007; SILVA, 2008).

Atualmente, muitas pesquisas indicam que a exposição demasiada às radiações solares vem causando sérios problemas de saúde à população. O sol emite radiações com diversos comprimentos de onda, sendo as radiações ultravioletas (UV) as mais nocivas ao ser humano (FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007; MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

Dentre os vários efeitos nocivos causados pelas radiações UV, podemos citar a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio na pele, responsáveis por uma série de reações dermatológicas com consequências irreversíveis. Esses produtos ocasionam lesões no DNA, o fotoenvelhecimento através de alterações das fibras elásticas, desarranjo e destruição das fibras colágenas, e com a diminuição do número de células de Langerhans a resposta imunológica da pele é afetada (WEBBER; RIBEIRO; VELÁSQUEZ, 2005; OKUNO; VILELA, 2005; SILVA, 2007).

E como efeito tardio surge o problema de saúde mais preocupante relacionado à pele que é o surgimento do câncer. Somente no Brasil, para o ano de 2012, espera-se para o câncer da pele não melanoma 62.680 casos novos entre homens e 71.490 em mulheres. Enquanto para o melanoma sua incidência será menor, cerca de 3.170 casos novos em homens e 3.060 em mulheres (INCA, 2011).

Pode-se prevenir e diminuir os efeitos maléficos causados pelas radiações ultravioletas solares fazendo o uso de fotoprotetores, que são constituídos por substâncias chamadas de filtros solares, usualmente aplicados em produtos cosméticos, protegendo a pele. Ao atingir a pele humana a radiação UV é atenuada pelos filtros solares através de absorção ou reflexão (PERUGINI et al.; 2002;

RIBEIRO, 2004).

A benzofenona-3 também conhecida como oxibenzona ou 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, é um dos filtros solares químicos mais usados em todo o mundo, pois este filtro atua absorvendo radiações UVA e UVB presentes na radiação solar (FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007; SIQUEIRA, 2008).

Para melhorar a eficácia dos filtros solares, alguns veículos vêm sendo utilizados e estudados. Entre eles os lipossomas têm apresentando vários benefícios como a capacidade de aumentar a permanência do filtro no estrato córneo (WOLF et al.;1995; GARCIA, 1998; MONTEIRO, 2008). Estes lipossomas são vesículas esféricas nas quais um espaço aquoso central está totalmente envolto por bicamadas fosfolipídicas. Os lipossomas são formados por compostos anfifílicos naturais biocompatíveis e biodegradáveis, ou seja, são atóxicos similares as membranas celulares, por isso são um veículo eficaz e seguro para serem utilizados na liberação controlada de princípios ativos (NEW, 1997; SILVA, 2007; STRÖHER; ARMIJO; RAFFIN, 2010).

Este trabalho teve como objetivo descrever os efeitos da radiação solar na pele, e a incorporação do filtro solar benzofenona-3 em lipossomas.

2. RADIAÇÃO SOLAR

O surgimento do Sol teria se dado quando átomos de hidrogênio, que fazem parte de quase toda sua massa gasosa, teriam sido atraídos por uma gigantesca força da gravidade, ocorrendo sua precipitação em altíssima velocidade para o centro. Esse processo teria gerado tanto calor, fazendo com que os átomos de hidrogênio passassem a se transformar em átomos de hélio, convertendo parte de sua massa em grande quantidade de energia. Esta energia é produzida devido ao deslocamento e do choque de elétrons, que são violentamente arrancados de suas órbitas, em função da temperatura muito elevada (RANGEL; CORRÊA, 2002), a energia é emitida sob forma de radiação, propagando como onda eletromagnética (SANTOS, 2010).

Já que as ondas eletromagnéticas emitidas possuem diferentes comprimentos, é necessário que as diferentes ondas carreguem diferentes quantidades energéticas, por percorrerem a mesma distância (no vácuo) na mesma velocidade constante de 300.000 Km/s (RANGEL; CORRÊA, 2002). A equação 1 está demonstrando a relação entre energia e comprimento de onda (λ), e esta equação deixa bem claro que quanto menor for o comprimento de onda, maior será a carga energética carregada ou liberada pela onda, e maior será a frequência (f) já que esta é representada por $f=c/\lambda$, sendo proporcional a energia (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

$$E = \frac{h \cdot c}{\lambda} \quad (1)$$

Onde: E = energia, h = constante de Planck ($6,63 \times 10^{-34}$ J.s), c = velocidade da luz, λ = comprimento da onda.

A radiação solar emitida abrange todo o espectro eletromagnético, onde inclui energia cósmica de alta e baixa energia; raios gama; raios ultravioletas (UV) de alta e baixa energia; luz visível; radiação infravermelha (IV); microondas, e por fim ondas de rádio (OKUNO; VILELA, 2005). O espectro eletromagnético está sendo

representado na figura 1, relacionando os diferentes comprimentos de ondas e frequências com a temperatura de um possível corpo negro emitindo radiação deste tipo, e também relaciona o tamanho dos comprimentos de ondas com alguns objetos.

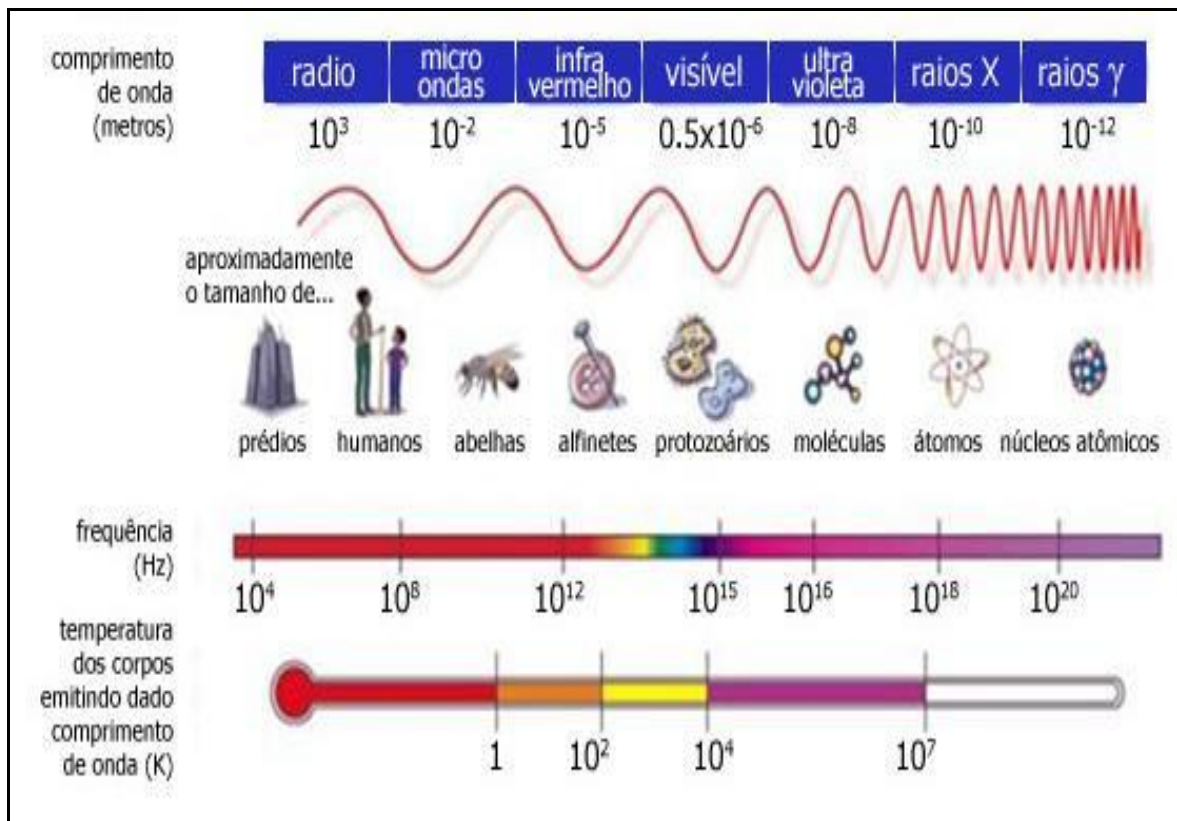


FIGURA 1: Espectro eletromagnético (In: http://www.ced.ufsc.br/men5185/trabalhos/63_lampadas/incand/funcao03.htm, 2012).

Da totalidade da energia emitida pelo sol, aproximadamente 93% é retida pela atmosfera e somente 7% atinge a superfície terrestre. Esta energia que a Terra recebe é chamada de espectro solar terrestre. De maneira geral, o espectro solar que atinge a superfície terrestre é constituído pela radiação ultravioleta (UV) que compreende entre 200 nm a 400 nm, radiação visível que se estende entre 400 nm a 700 nm e infravermelha (IV) de 700 nm a 1 mm. Os raios visíveis atingem a Terra numa proporção de 45%, os raios infravermelho cerca de 50%, e os raios ultravioletas apenas 5% (OLIVEIRA et al., 2004; SILVA, 2007; GUARATINI, 2008).

A radiação infravermelha (IV) pode ser percebida sob a forma de calor, pois ela é capaz de atravessar a epiderme e ser absorvida pela derme, onde sua energia se transforma em calor, aumentando a temperatura da pele. A radiação visível apesar de atravessar facilmente a atmosfera, apresenta sua energia bastante reduzida ao atingir o solo, devido a partículas de poeira e fumaça que ficam suspensas na troposfera, sendo percebida pelas diferentes cores detectadas pelo sistema óptico. A radiação ultravioleta pode ser percebida através de reações fotoquímicas, podendo afetar a pele de forma aguda ou crônica (MASSON; SCOTTI, 2003; FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007).

3. RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

A região do espectro eletromagnético emitido pelo Sol, que compreende a radiação ultravioleta se encontra entre os comprimentos de onda de 200 nm a 400 nm, subdividindo-se em três faixas, UVA, UVB e UVC, levando em consideração suas características de propagação e efeitos fisiológicos (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; GUARATINI, 2008). O espectro ultravioleta está sendo representado na figura 2.

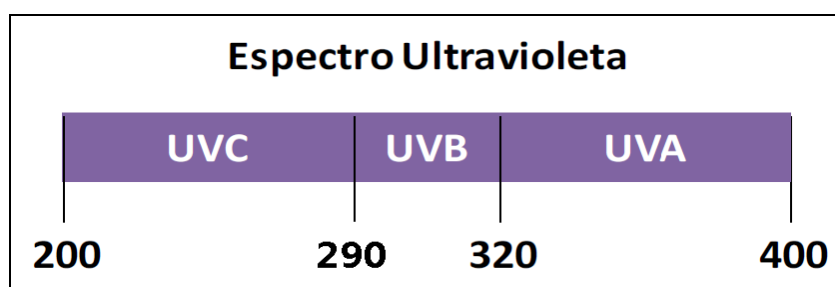


FIGURA 2: Subdivisões do espectro ultravioleta de acordo com o comprimento de onda (In: SARTORI, LOPES, GUARATINI, 2011, p. 41).

3.1 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA A (UVA)

A radiação ultravioleta A (UVA) é a mais abundante na superfície terrestre (cerca de 95% das UV). Sua carga energética é menor que da radiação UVB em torno de 800 a 1000 vezes, e tem o maior comprimento de onda entre as UV. Seu comprimento de onda é compreendido entre 320 a 400 nm e subdividido em UVA-II ou curto de 320 – 340 nm, responsável por grande parte dos efeitos fisiológicos do UVA na pele, e UVA-I ou longo de 340 a 400 nm, causador de pequenas alterações nas fibras elásticas (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; OLIVEIRA et al., 2004; CURSINO, 2010).

Os raios UVA apresentam fraca ação bactericida, não produzem eritema, dependendo da pele e da radiação recebida o eritema causado é mínimo. São

responsáveis pelo bronzeamento, ou seja, uma pigmentação imediata, contudo, de curta duração promovida pelo escurecimento da melanina devido à fotooxidação da leucomelanina, presente nas células das camadas externas da epiderme (RANGEL; CORRÊA, 2002; DE PAOLA; RIBEIRO, 1998). A radiação UVA penetra mais profundamente na pele do que a UVB, podendo penetrar na epiderme e chegar até a derme (MACHADO et al., 2011).

Os principais efeitos causados por esta radiação são o ressecamento e o envelhecimento precoce da pele, e ela provoca pigmentação próxima à superfície da pele. Os raios UVA podem causar mutações no DNA mitocondrial, que por consequência essas mitocôndrias acabam produzindo uma quantidade menor de adenosina trifosfato (ATP), com isso a energia fornecida para a célula será menor. A contribuição da radiação UVA para o desenvolvimento do câncer de pele pode estar relacionada com as alterações oxidativas no DNA, e os efeitos imunossupressores causados por ela (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

A radiação UVA (UVA-I e UVA-II) pode produzir moléculas não ativas de peróxido que causam dano celular bastante considerável. Ao penetrar na derme esta radiação pode ativar a formação de radicais livres e átomos de oxigênio reativo. Na deficiência de vitamina E intracelular, o radical livre combina-se com a molécula lipídica e libera um átomo de oxigênio, iniciando a peroxidação do lipídeo poliinsaturado e finalmente produzindo moléculas não ativas de peróxido, mas a vitamina E mesmo presente não inibe totalmente o ataque do radical (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

3.2 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA B (UVB)

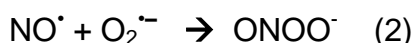
A radiação UVB é considerada uma radiação de ondas curtas, seu comprimento de onda situa-se entre 290 a 320 nm, das UV que atingem a superfície da Terra a UVB compreende cerca de 5%. Afetam principalmente a camada epidérmica da pele, provocando eritemas e, portanto, queimaduras solares e bronzeamento. A radiação UVB pode provocar lesões ao DNA epidérmico, aumentando o risco de mutações fatais, o que pode acarretar em câncer de pele, pois estes raios reduzem a chance

de uma célula maligna ser reconhecida e destruída pelo organismo (OLIVEIRA et al., 2004; FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007).

Os raios UVB são responsáveis pela transformação do ergosterol (um esteroide) epidérmico em vitamina D. O UVB penetra totalmente na epiderme e parcialmente na derme, podendo causar o espessamento da camada córnea e pigmentação indireta (MUNDSTOCK; FRASSON, 2005; OSTERWALDER; LUTHER; HERZOG, 2000).

Esta radiação pode causar a diminuição das células de Langerhans. Essas células apresentam função macrofágica-monocítica atuando nos processos de hipersensibilidade, protegendo de infecções virais e eliminando células epidérmicas em proliferação. São células dendríticas derivadas da medula óssea, encontradas na epiderme, derme, vasos linfáticos dérmicos, linfonodos e timo, e ao diminuir as células de Langerhans através da radiação, ocorrerá à diminuição na função imunológica cutânea, ou seja, a resposta imunológica da pele (OKUNO; VILELA, 2005).

O conjunto de alterações funcionais na pele causadoras do eritema, processo inflamatório e citotoxicidade, estão relacionados com a liberação do radical óxido nítrico (NO^{\bullet}) e peroxinitrito (ONOO^-) nas células endoteliais humanas e queratinócitos, radicais estes liberados pela radiação UVB. O radical NO^{\bullet} apresenta pouca reatividade com a maior parte das moléculas biológicas inclusive o DNA, tendo como exceção os quelatos metálicos. Porém, o peroxinitrito que é obtido através da reação entre o NO^{\bullet} com o radical ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) (equação 2), é bastante citotóxico por apresentar longo tempo de meia-vida biológica, e pode oxidar a membrana lipídica e grupos sulfidríla de proteínas com grande velocidade (WEBBER; RIBEIRO; VELÁSQUEZ, 2005; BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).



3.3 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA C (UVC)

As radiações UVC apresentam faixa de comprimento de onda entre 200 a 290 nm,

com elevada energia são altamente eritematógenas e prejudiciais ao tecido vivo, ocasionando efeitos carcinogênicos e mutagênicos, esses raios apresentam propriedades germicidas ou bactericidas. Porém a camada de ozônio absorve a maior parte dos raios UVC, portanto uma pequena quantidade chega à superfície terrestre (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; OLIVEIRA et al., 2004; VINHAL, 2012).

Porém os raios UVC podem ser encontrados em fontes artificiais como lâmpadas fluorescentes e em lâmpadas de bronzamento (MASSON; SCOTTI, 2003). As lâmpadas de descarga de mercúrio (Hg) utilizadas em hospitais para fins de esterilização, e também nas clínicas de bronzamento, quando apresentam pressão na ordem de 1 Pa, é considerada lâmpada de pressão baixa. O espectro emitido por elas é o de linhas, representado na figura 3, no qual representa o espectro de uma lâmpada germicida com comprimento de onda em torno de 253,7 nm, ou seja, comprimento de onda referente a radiação UVC (OKUNO; VILELA, 2005).

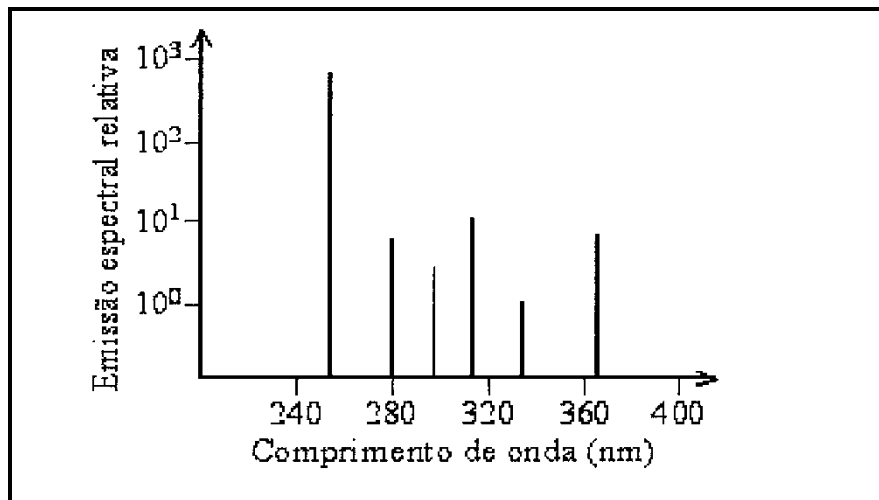


FIGURA 3: Espectro de emissão de uma lâmpada de Hg a baixa pressão (In: OKUNO; VILELA, 2005, p. 35).

Geralmente para bronzamento usam-se lâmpadas fluorescentes de Hg, que emitem radiação de espectro contínuo na faixa UVA, UVB, e uma emissão pequena na região UVC, como ilustra a figura 4. Tendo também uso bem comum de lâmpadas de descarga elétrica de mercúrio, de sódio e de xenônio em laboratórios de pesquisa, os átomos de xenônio que a constituem emitem um espectro contínuo,

do 200 nm até 1200 nm, ou seja, abrange toda a radiação ultravioleta (OKUNO; VILELA, 2005).

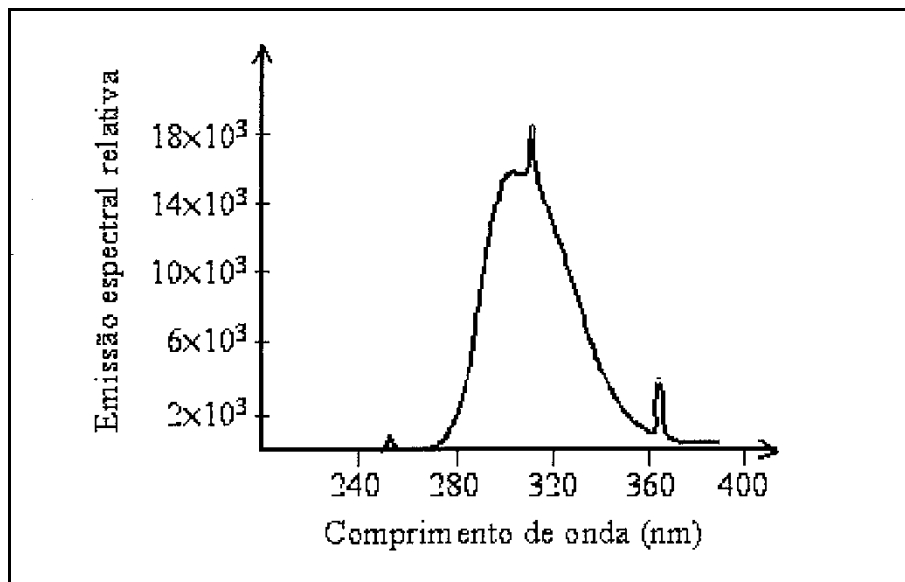


FIGURA 4: Espectro típico de emissão de uma lâmpada usada em bronzamento artificial (In: OKUNO; VILELA, 2005, p. 35).

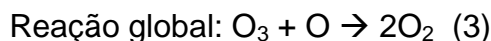
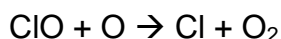
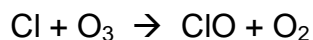
3.4 A RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA E A CAMADA DE OZÔNIO

A destruição da camada de ozônio, que é um sistema natural de proteção à radiação UV, vem se tornando um dos problemas ambientais de maior preocupação (SINGH et al., 2006). Antártida e Pólo Norte, locais que apresentam latitudes muito altas são as regiões mais afetadas pela destruição da camada de ozônio. Já em outras áreas do planeta a camada de ozônio diminuiu entre 3 a 7% (OLIVEIRA et al., 2004).

A molécula de ozônio (O_3) é capaz de realizar fotoabsorção, sendo que 100% da radiação UVC é absorvida, da UVB são 90% e a UVA praticamente não é absorvida. A concentração de ozônio presente na estratosfera varia naturalmente de acordo com a temperatura, tempo, latitude e altitude (BALOGH et al., 2011).

O problema da destruição da camada de ozônio iniciou-se com a utilização de produtos que emitem clorofluorcarbono (CFC), onde são decompostos pela radiação UV quando localizados em altitudes superiores à da camada de ozônio, liberando

átomos de cloro, flúor e bromo. A partir do momento em que os átomos de cloro estiverem liberados, eles podem participar em ciclos de reações catalíticas que destroem o ozônio (equação 3), o cloro participante deste ciclo pode ser recuperado destruindo milhares de vezes as moléculas de ozônio (FILHO, 1995).



Com a destruição da camada de ozônio, irá aumentar a incidência de raios indesejáveis sobre a Terra, resultando numa exposição excessiva da pele humana a radiação UV, aumentando seus efeitos danosos (SINGH et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2004).

Se formos relacionar a quantidade de ozônio que é diminuído com o quanto é aumentado da radiação UVB que atinge a superfície terrestre, temos: para cada 1% do nível de ozônio que diminui, existe um aumento de 1 a 2% da radiação UVB atingindo a superfície terrestre. Agora com o aumento da radiação UVB tem se um aumento da incidência de câncer, e observações indicam que para cada 1% de diminuição do nível de ozônio, o câncer de pele tem seu risco aumentado em 3 a 4,6% para carcinoma espinocelular e em 1,7 a 2,7% para carcinoma basocelular. Atualmente alguns países tomaram medidas para reduzir a emissão de poluentes destruidores da camada de ozônio, por esta razão os níveis de ozônio na estratosfera vêm se estabilizando (BALOGH et al., 2011).

3.5 PRINCIPAIS FATORES QUE MODIFICAM A IRRADIÂNCIA

Os níveis de radiação ultravioleta que atingem a superfície terrestre podem ser afetados por alguns fatores (MONTEIRO, 2008), como por exemplo:

- Hora do dia: Observa-se maior incidência dos raios UVA no horário de 6:30 h às 17:30 h e dos raios UVB entre 9:30 h às 15:00 h. Entre 11 e 13 horas 20 a

30% da irradiância total diária de radiação ultravioleta chega a Terra no verão, e entre 9 e 15 horas 70 a 80% do total (MONTEIRO, 2008; OKUNO; VILELA, 2005).

- Latitude geográfica: a incidência de raios ultravioleta diminui com o aumento da distância do Equador (MONTEIRO, 2008).
- Altitude: no geral, com o aumento de 1 km na altitude, a incidência de raios ultravioleta aumenta cerca de 6% (OKUNO; VILELA, 2005).
- Presença de nuvens: as nuvens afetam muito a irradiância de radiação infravermelha, porém pouco afeta a radiação ultravioleta (OKUNO; VILELA, 2005). A irradiância recebida de UVB em dias nublados é 10% menor do que em dias ensolarados (MONTEIRO, 2008).
- Reflexão na superfície: 30% da radiação UV pode ser refletida pela neve e 25% pela areia, 7% a menos da radiação é refletida pelas superfícies terrestre e marítima. E é por esse motivo, que quando uma pessoa usa um guarda-sol na praia, ela não se queima pela radiação direta mais sim pela radiação refletida (OKUNO; VILELA, 2005).
- Ozônio: em relação à absorção da radiação UV o ozônio é o mais importante, principalmente para a absorção das radiações UVB e UVC (OKUNO; VILELA, 2005). Cerca de 30-40% da radiação UV é absorvida pela camada de ozônio (MONTEIRO, 2008).

3.6 EFEITOS BENÉFICOS DA RADIAÇÃO UV

Um dos efeitos benéficos da radiação é a formação da vitamina D, que é promovida através da radiação UVB, responsável pela primeira hidroxilação do colecalciferol na pele a 1-hidroxicalciferol sendo transportado até o fígado, que a partir de uma segunda reação de hidroxilação renal forma a vitamina D. Além de apresentar um importante papel na absorção intestinal, esta vitamina pode prevenir o raquitismo e osteoporose através de sua participação no metabolismo construtivo do cálcio e do fósforo nos ossos (OLIVEIRA et al., 2004). Além disso, alguns estudos indicam que

a vitamina D pode ser um possível agente contra alguns tipos de câncer, esclerose múltipla, doenças periodontais, artrite, hipertensão e resistência a insulina (SILVA, 2008).

Os raios solares podem diminuir a taxa humoral da melatonina, hormônio cerebral que em casos de depressão e estresse tem sua produção aumentada, portanto essas radiações apresentam papel antidepressivo. Além disto, apresenta papel estimulante da glândula pineal, que regula as endorfinas cerebrais, sendo primordial sua ação no humor (OLIVEIRA et al., 2004).

Psoríase, vitiligo, micose fungóide, dermatite atópica, entre outras, são algumas das doenças de pele que podem ser tratadas com as radiações UV. Se o paciente for exposto à radiação UV irá caracterizar a fototerapia, e para causar uma melhora em determinadas doenças dermatológicas, pode ser utilizada esta técnica em conjunto com alguns medicamentos que aumentam a sensibilidade do paciente à radiação (BALOGH et al., 2011).

Outros efeitos benéficos causados pelas radiações são: elevação na capacidade de formação da hemoglobina; sensação de bem estar físico e mental; estímulo à circulação sanguínea periférica diminuindo a pressão arterial sistêmica; estímulo da produção de melanina, com conseqüente bronzeamento, porém os efeitos benéficos ao ser humano só serão benéficos se a exposição não for em excesso, pois se não os efeitos podem ser contrários (MONTEIRO, 2008).

3.7 EFEITOS NOCIVOS DA RADIAÇÃO UV

Os efeitos nocivos da radiação UV, podem ser classificados como efeitos de curto e médio prazo, ou efeitos a longo prazo. Isto dependerá do tempo de surgimento dos efeitos, onde podem ser de poucas horas ou anos (OKUNO; VILELA, 2005).

3.7.1 Efeitos maléficos das radiações UV a curto e médio prazo

A radiação UV pode modificar a atividade e distribuição de células responsáveis pela resposta imunológica (SANTOS, 2007). Um dos efeitos da radiação UVB sobre as defesas imunitárias do organismo é a fotoimunossupressão, no qual pode aumentar a recorrência de herpes solares. Outros efeitos das radiações UV são manchas e perda da elasticidade, descamação, eritema induzido por ambas as radiações UVA e UVB, perda de água e ressecamento da pele, que provoca um aspecto opaco e alterações na distribuição dos melanócitos na epiderme (OLIVEIRA et al., 2004; MONTEIRO, 2008).

Entre algumas das reações adversas provocadas pela radiação solar, temos a fotossensibilidade, que é caracterizada pela resposta da pele devido à interação da radiação com substâncias fotossensibilizantes, essas substâncias podem ser alguns medicamentos e cosméticos aplicados sobre a pele, ou via oral. Essas interações podem ser classificadas como fototóxicas ou fotoalérgicas (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

A reação fototóxica é uma reação que gera uma substância tóxica, podendo ocorrer em qualquer pessoa exposta a um agente fototóxico (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002), além do agente para ocorrer esta reação é necessário que a radiação apresente uma dose apropriada e com comprimento de onda na faixa de absorção desse agente. Portanto a irritação poderá aparecer depois da irradiação, dependendo apenas da intensidade da fototoxicidade (OLIVEIRA et al., 2004).

A fotoalergia pode gerar efeitos semelhantes à dermatite alérgica de contato, sendo caracterizada pelo aparecimento de vesículas, eritema, e prurido, dependendo apenas da exposição prévia ao fotoalérgeno para sensibilização. Esta radiação é desencadeada dependendo apenas do comprimento de onda das radiações, necessitando de uma pequena quantidade do alérgeno, caracteriza-se por ser uma reação imunológica tardia (OLIVEIRA et al., 2004).

Em médio prazo temos as queimaduras solares ou eritema, provocado pela radiação UV principalmente em indivíduos claros com pele tipo I ou II. Uma das características do eritema é o surgimento de um edema representado por um

aumento da espessura da pele devido ao extravasamento de plasma na derme ou hipoderme, também a pele fica com cor avermelhada, sua intensidade depende apenas da exposição radiante, pigmentação da pele e espessura da camada córnea. Dependendo do total de radiação absorvida e da inflamação, poderá ocorrer o surgimento de bolhas (OKUNO; VILELA, 2005).

Outro efeito em médio prazo é o bronzeamento, neste processo os melanócitos se ploriferam apresentando um maior tamanho e maior concentração de melanina nos melanossomas, sendo transportados para os queratinócitos, ocasionando o aumento da pigmentação da pele com a ação da radiação UV (SANTOS, 2010).

O bronzeamento pode ocorrer de duas formas, imediato ou tardio. O bronzeamento imediato surge num período pequeno após a exposição solar, este período varia de 1 a 10 horas, tendendo a desaparecer gradualmente nas horas seguintes em até 24 horas. Este efeito está relacionado com a radiação UVA e visível, que ao atacar a melanina já formada na pele, promoverá o escurecimento da pele não envolvendo a formação de melanina, nem transferências de melanossomas para os queratinócitos (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; SANTOS, 2010).

O bronzeamento tardio tem seu início a partir de 3 dias (entre 48 a 72 horas) de exposição à radiação, sendo mais duradouro, podendo durar por semanas ou meses. Este sim está relacionado com a produção de melanina, aumento de tamanho dos melanócitos, produção de melanossomas e sua taxa de transferência para os queratinócitos. Este processo varia de pessoa para pessoa, dependendo de fatores genéticos e étnicos, é provocado principalmente pela radiação UVB, e pequena participação da UVA e visível (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002; SANTOS, 2010).

3.7.2 Efeitos maléficos das radiações UV a longo prazo

Os efeitos a longo prazo ou tardios, estão relacionados ao fotoenvelhecimento e à fotocarcinogênese (OLIVEIRA et al., 2004).

3.7.2.1 Fotoenvelhecimento

O envelhecimento precoce da pele está relacionado com a formação de radicais livres, ocasionando mudanças microscópicas e macroscópicas em proteínas cutâneas. Os cromóforos são partículas presentes na pele, que absorvem as radiações solares no momento em que a penetram. Os radicais livres são produzidos quando a energia absorvida pelos cromóforos é dissipada, estes radicais se ligarão as células sadias da pele, ocasionando a ruptura ou alterações das suas rotas metabólicas (SILVA, 2007).

Os ácidos nucleicos, proteínas celulares e lipídios podem sofrer oxidação, sendo a radiação UVA grande responsável por esses efeitos, seu principal dano oxidativo é por ela induzir a síntese de metaloproteinases no qual degradam o colágeno originando as rugas. Devidos as reações de oxidação ocorrem perda de elasticidade, e as fibras de colágeno ficam mais frágeis e se fragmentam (SANTOS, 2011).

A pele envelhecida apresenta algumas características como, rugas, manchas, aspereza, cor amarelada e cravos, ressecamento, flacidez e telangiectasias (vasos superficiais) (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011).

O fotoenvelhecimento tem seu aparecimento no geral entre os 30 e 40 anos, dependendo de alguns fatores, como intensidade e duração da exposição à radiação ultravioleta, e o tipo de pele do indivíduo. Pode ocorrer uma eclosão precoce do envelhecimento devido a influencias genética, até mesmo na infância. Através de uma exposição racional às radiações, fazendo o uso de proteção física (chapéu e roupas) e físico-química (filtros solares) podemos evitar o fotoenvelhecimento (OKUNO; VILELA, 2005). Esta sendo representado na tabela 1 um resumo das funções e alterações de alguns sistemas com o envelhecimento.

Tipo de célula	Função	Alterações com a idade
Queratinócitos	Barreira, proteção mecânica, Produção de citocinas, sinalização celular	↓proliferação e diferenciação ↓sinalização celular e resposta dos fatores de crescimento
Melanócitos	Síntese de pigmentos para proteção da radiação UV	↓número de melanócitos, tempo de vida e resposta dos fatores de crescimento
Células de Langerhans	Apresentação de antígenos	↓número entre 20-25%; alterações morfológicas ↓função cutânea imune
Fibroblastos	Síntese e degradação da matriz extracelular	↓número ↓resposta dos fatores de crescimento
Colágeno	Componente da matriz extracelular	↓biossíntese, ↓estabilidade e resistência à degradação enzimática
Elastina	Componente da matriz extracelular	↓conteúdo de microfibrilas aparência fragmentada
Tecido adiposo subcutâneo	Termoregulação, armazenamento de energia	perda de estrutura
Diversos		Cicatrização de feridas retardada, ↓capacidade de reparar danos no DNA

TABELA 1: Componentes da pele e sistemas: funções e alterações de alguns sistemas com o envelhecimento (In: SANTOS, 2011, p. 19).

3.7.2.2 Fotocarcinogênese

A fotocarcinogênese tem origem a partir da exposição crônica às radiações ultravioletas, e se desenvolve de 10 a 30 anos (MASSON; SCOTTI, 2003). As radiações UV de diferentes comprimentos de onda geram eventos bioquímicos sequenciais e simultâneos, sendo estes responsáveis pelo surgimento do câncer de pele. As mutações que dão origem ao câncer são originadas quando o mecanismo de reparo do DNA está incompleto ou ausente, devido algumas lesões provocadas no DNA pelas radiações. Porém o câncer pode ser induzido por vários fatores, como, uma predisposição genética, o nível individual de defesas antioxidantes, algumas infecções causadas por vírus específicos e respostas imunológicas que diminuem após exposição solar (WEBBER; RIBEIRO; VELÁSQUEZ, 2005; VINHAL, 2012).

Além da radiação solar na forma de luz UV ou ionizante, temos os EROs e substâncias químicas de origem natural ou sintética que causam danos à molécula de DNA. Esses danos podem ocorrer nas bases purinas e pirimidinas, na desoxirribose e na ponte fosfodiéster. A figura 5 ilustra esses locais que sofrem os danos na molécula de DNA sendo indicados pelos círculos pontilhados, as siglas T, G, A e C, são respectivamente as bases nitrogenadas timina, guanina, adenina e citosina (BONATTO, 2005).

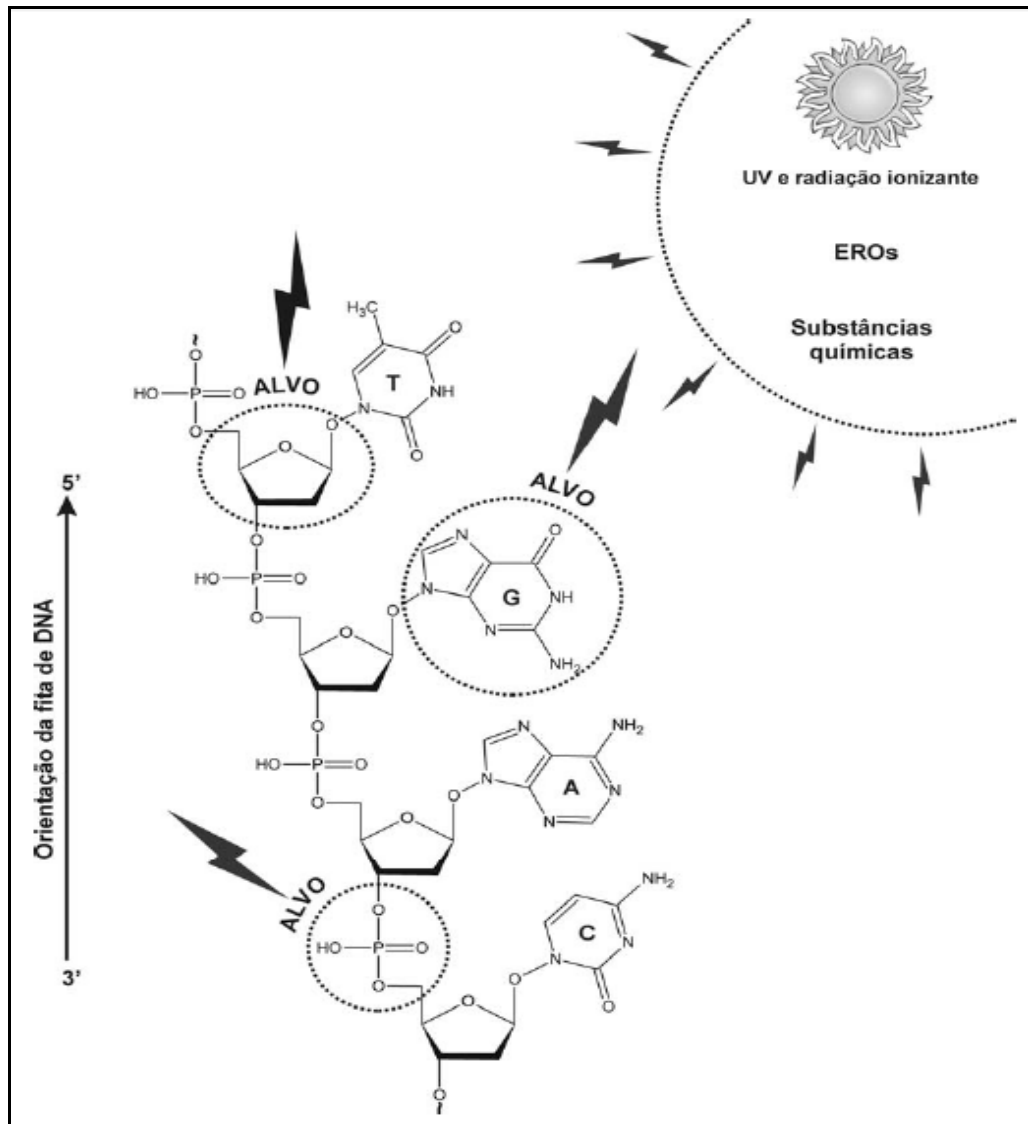


FIGURA 5: Principais alvos para danos na molécula de DNA (In: BONATTO, 2005, p. 05).

O reparo do DNA pode ser feito por algumas enzimas chamadas de endonucleases, tais como, DNA ligase, ABC excinuclease e a DNA polimerase I (BALOGH et al., 2011). Os reparos são necessários para o DNA, já que este é uma molécula que não pode ser descartada ou reciclada quando sofre um dano. Câncer, envelhecimento precoce, doenças hereditárias, disfunções imunológicas e deficiência neurológica podem ser um dos efeitos da falta de reparos no DNA (BONATTO, 2005). Algumas bases pirimídicas do DNA sofrem modificações fotoquímicas, sendo que as mais susceptíveis são as bases citosina e timina (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007; BALOGH et al., 2011).

As bases pirimídicas adjacentes do DNA podem sofrer ligação covalente, gerando uma estrutura anelar de ciclobutano conhecida como dipirimidina ciclobutano ou dímero de pirimidina (CPD) (REVERS, 2003), sua formação está ilustrada pela figura 6 na rota A. O fotoproduto 6,4-pirimidona-pirimidina é formado através da ligação da sexta posição (C6) de uma base com a quarta posição (C4) de uma base adjacente (FONSECA, 2010), processo este representado na figura 6 na rota B. O 6,4-pirimidona-pirimidina pode ser convertido no isômero “Dewar” pelas radiações UVA e UVB, mas este isômero também retorna a 6,4-PP quando exposto a radiações de ondas curtas (MONTAGNER; COSTA, 2009), também representado na rota B da figura 6.

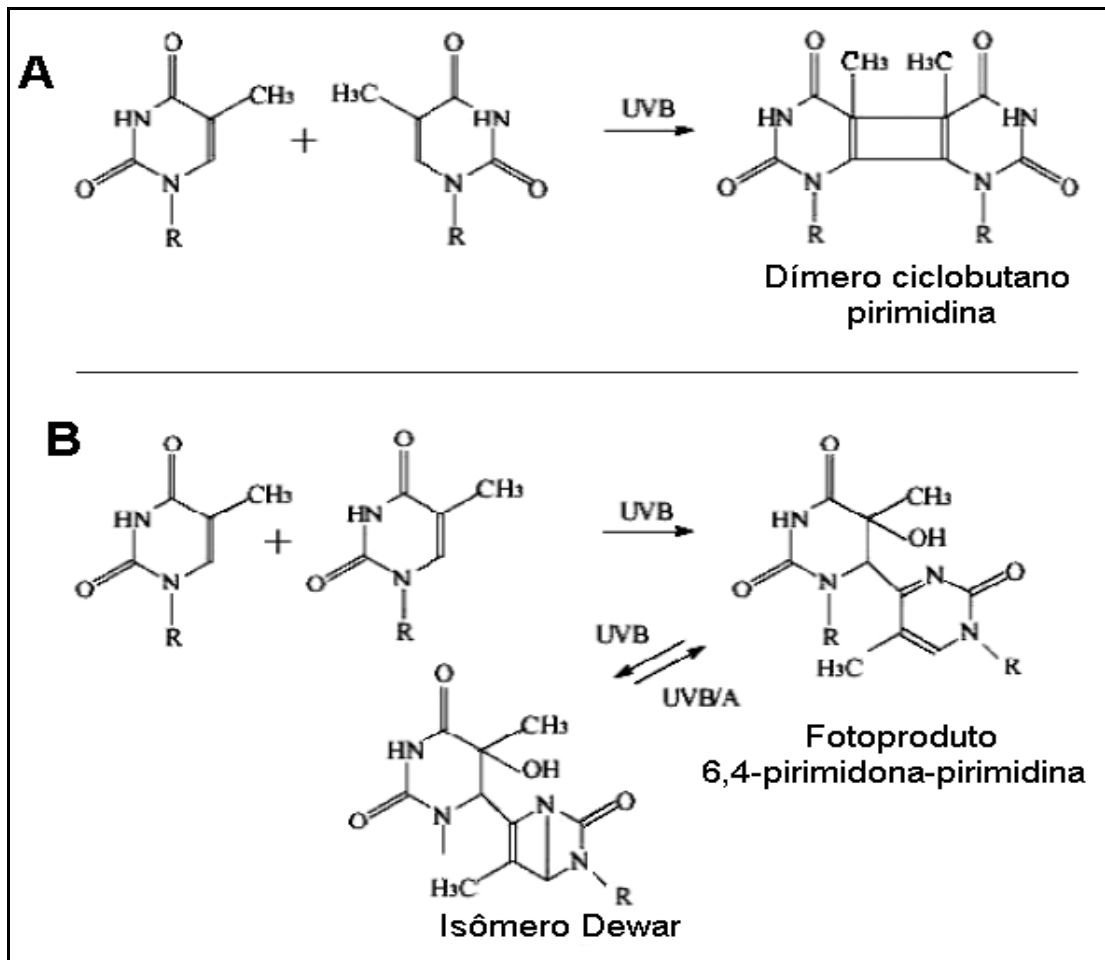


FIGURA 6: Formação de dímero ciclobutano pirimidina (A), fotoproduto 6,4-pirimidona-pirimidina e isômero Dewar (B), a partir de bases pirimídicas expostas a radiação UVB (In: MONTAGNER; COSTA, 2009, p. 265).

Se os processos de formação dos fotoprodutos 6,4-PP ou os isômeros Dewar não forem reparados, podem surgir mutações nas células epidérmicas, gerando células cancerosas (MONTAGNER, 2009). As CPDs causam modificações na estrutura do DNA como grandes distorções na hélice do DNA, onde os processos de replicação e transcrição são bloqueados (REVERS, 2003). Além disto, as CPDs são responsáveis pela maioria das atividades mutagênicas ocorridas em células de mamíferos (BONATTO, 2005), as formas mais mutagênicas das CPDs são timina-citosina (TC) e citosina-citosina (CC) (MONTAGNER; COSTA, 2009).

Se não reparadas corretamente as bases modificadas, podem ser as mais perigosas e responsáveis pelas modificações químicas no DNA. A figura 7 está ilustrando as principais bases modificadas que podem estar presentes na molécula de DNA, essas modificações ocorrem principalmente devido a ação da radiação UV, ionizante, EROs e agentes químicos (BONATTO, 2005).

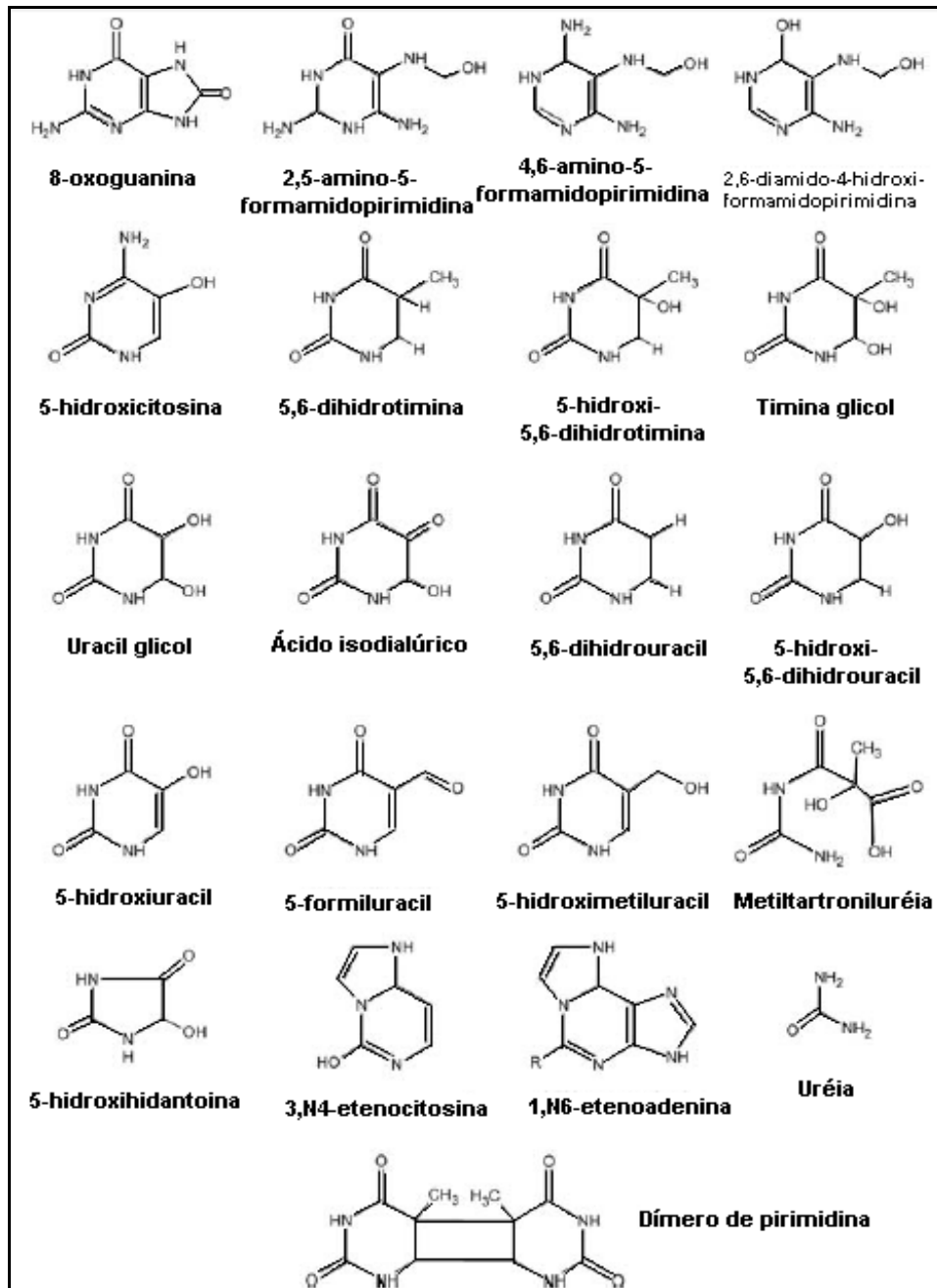


FIGURA 7: Principais bases modificadas no DNA (In: BONATTO, 2005, p. 08).

As radiações UV são capazes de romper a dupla hélice do DNA, não deixando a replicação e transcrição ocorrerem causando mutações que levam ao câncer (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007; BALOGH et al., 2011).

Cada tipo de câncer assume o nome da célula do qual ele se originou (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). O câncer de pele tem sua classificação em dois grandes grupos, os não-melanomas e os melanomas (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

Dentre os cânceres denominados não-melanomas, temos a queratose actínia (QA), carcinoma espinocelular (CEC) e o carcinoma basocelular (CBC). O carcinoma espinocelular e a queratose actínia, são neoplasias que apresentam um desenvolvimento proporcional à exposição cumulativa na radiação ultravioleta, eclodindo em áreas expostas (OKUNO; VILELA, 2005).

Os locais do corpo onde é mais frequente o surgimento da queratose actínia (figura 8) são: no dorso das mãos, face, membros superiores que estejam expostos e regiões calvas do couro cabeludo. Pode ser identificada por manchas pequenas, avermelhadas e ásperas, que através da exposição solar surgem coceira e ardor, nestes locais. Deve-se fazer o uso de roupas e filtros solares, e restringir a exposição solar, para que a queratose actínia não evolua para um carcinoma invasivo (OKUNO; VILELA, 2005).



FIGURA 8: Queratose Actínia (In: OKUNO; VILELA, 2005, p. 47).

O carcinoma espinocelular (figura 9) é considerado o segundo tipo de câncer de pele mais comum. Áreas mais expostas à radiação solar como a face, mão e pernas apresentam maior incidência deste câncer, sendo mais agressivo que o carcinoma basocelular (OLIVEIRA et al., 2004). É caracterizado por elevações ulceradas ou não, com diversos tamanhos, são frágeis, e sangram ao mínimo trauma, crescem lentamente principalmente em indivíduos de pele clara, porém se detectados precocemente o índice de cura é alto (SANTOS, 2010). É perigoso, pois pode gerar

metástases, porém ocorrem em menos de 5% dos casos. O carcinoma espinocelular ocorre com mais frequência em pessoas do sexo masculino (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).



FIGURA 9: Carcinoma Espinocelular (In: SILVA, 2010, p. 31).

O carcinoma basocelular (figura 10) é o câncer de pele mais comum, porém menos agressivo dentre os demais (VINHAL, 2012). Os principais afetados com esta doença são pacientes do sexo masculino, idosos e leucodermas, em que 80% dos casos ocorrem na região da cabeça e pescoço (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

Geralmente sua lesão é castanho-enegrecida podendo apresentar uma superfície ulcerada, sempre com um componente perolado característico (OKUNO; VILELA, 2005). Não é capaz de produzir metástases, contudo pode invadir e destruir tecidos adjacentes inclusive ossos. É raro em negros, e a única forma de cura é retirando ou destruindo o tecido atingido (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Em quase 100% dos casos é possível obter cura (SANTOS, 2010).



FIGURA 10: Carcinoma Basocelular (In: SILVA, 2010, p. 30).

O melanoma (figura 11), melanoma maligno ou melanocarcinoma é o mais maligno de todos os cânceres, podendo evoluir com metástase e óbito (OKUNO; VILELA, 2005). Ocorre com maior frequência em pessoas do sexo feminino e na raça branca, entre os 30 e 60 anos de idade (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Os casos aumentaram nos últimos 10 anos cerca de 20%, aumentando de 4% a 8% por ano, frequentemente na população branca (OLIVEIRA et al., 2004; OKUNO; VILELA, 2005).



FIGURA 11: Melanoma maligno (In: SILVA, 2010, p. 32).

Os melanócitos da pele ou uma lesão melanocítica benigna pré-existente são as fontes de origem do melanoma (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007). Através da fragmentação dos melanócitos é perdida a capacidade de transferir a melanina para os queratinócitos (OKUNO; VILELA, 2005).

Sinais de nascença ou adquiridos devem ser controlados com o intuito de identificar alguma alteração precoce, pois quanto mais cedo o melanoma for diagnosticado, a porcentagem de cura é maior e a probabilidade de metástase é menor. Em relação a estas alterações, pode ser o aparecimento de várias cores do castanho ao negro, com nuances branco-acinzentadas, bordas irregulares, chanfradas ou com elevações na superfície, mesmo sendo mínimas essas alterações (OKUNO; VILELA, 2005).

O melanoma maligno apresenta apenas um tratamento curativo, que é a cirurgia, a efetividade da cura vai depender da rapidez com que o tumor for descoberto e retirado (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002). Cerca de 25% dos tumores malignos registrados no Brasil, estão relacionados com o câncer de pele tornando-os os mais

comuns do país (SARTORI, LOPES, GUARATINI, 2011). Somente no Brasil, para o ano de 2012, espera-se para o câncer de pele melanoma uma incidência cerca de 3.170 casos novos em homens e 3.060 em mulheres (INCA, 2011).

4. PELE

Correspondendo cerca de 15% do peso corpóreo do homem, a pele é considerada o maior órgão do corpo humano (HENRIQUES, 2008), podendo abranger uma superfície de aproximadamente 2m^2 em uma pessoa adulta (SILVA, 2007). A pele pode revestir e proteger, este órgão colabora na termo-regulação onde a perda de água por evaporação é evitada, e deixa o corpo isolado de agressões externas (OKUNO; VILELA, 2005). Existem dois tipos de envelhecimento da pele, tornando-a o único órgão a apresentar esta característica. O envelhecimento cronológico acontece com todos os órgãos, devido à idade, já o envelhecimento causado por fatores ambientais, é gerado principalmente pelo Sol (OLIVEIRA et al., 2004).

A pele é composta por três camadas, separando-se da mais externa até a mais interna temos, a epiderme, derme e hipoderme (HENRIQUES, 2008), a figura 12 está representando as diferentes camadas da pele.

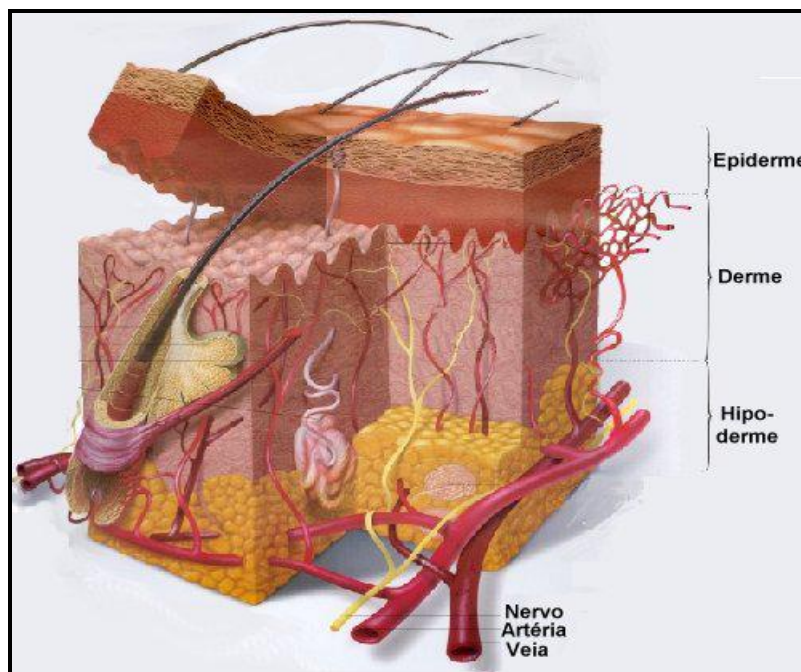


FIGURA 12: As três camadas da pele, epiderme, derme e hipoderme (In: HENRIQUES, 2008, p. 30).

Algumas rotas de administração de substâncias tais como via oral e parenteral apresentam problemas, fazendo com que a pele seja a mais atrativa e acessível via de administração. Pela pele encontramos algumas vantagens, por exemplo, o efeito sistêmico reduzido, e a possibilidade de utilização do ativo somente nas áreas afetadas pela patologia, quando for desejado o efeito tópico (PAESE, 2008).

4.1 EPIDERME

Por ser a camada mais externa, a epiderme pode proteger o corpo de agressões do meio ambiente, funcionando como uma barreira (SIQUERIA, 2008). Em maior parte do corpo a espessura da pele pode variar entre 0,07 a 12 mm, enquanto na palma das mãos e planta dos pés consegue atingir 0,8 mm e 1,4 mm respectivamente (ROGGIA, 2009). A epiderme pode ser dividida nas 4 seguintes camadas: camadas basal, espinhosa, granulosa e córnea (SANTOS, 2010), estando representadas pela figura 13.

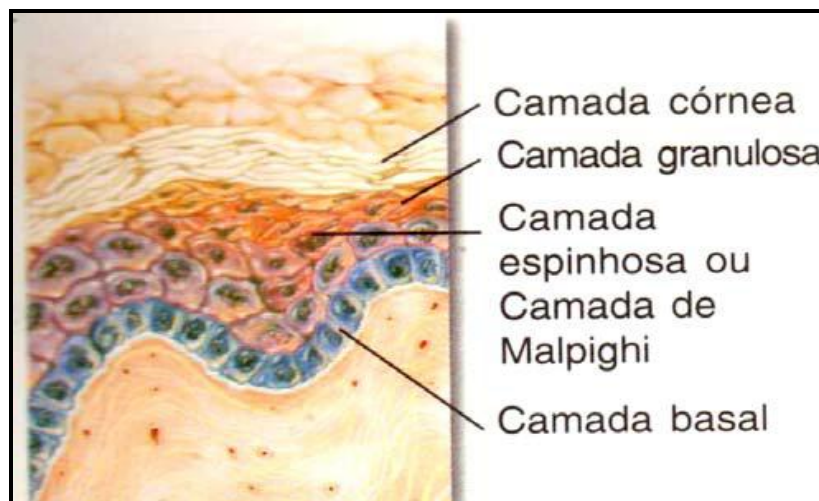


FIGURA 13: Diferentes camadas da epiderme (In: SANTOS, 2007, p. 31).

A camada basal ou germinativa apresenta em sua constituição dois tipos de células, as células basais e os melanócitos, e esta é a camada mais profunda da epiderme (SILVA, 2007). Esta camada promove constante renovação da epiderme, pois é

formada por células mais novas, colunares, justapostas umas às outras, apresentando uma intensa atividade mitótica (MONTEIRO, 2008), portanto é neste local que ocorrem as divisões celulares através das mitoses (PAESE, 2008). Com a diferenciação celular, as células basais, dão origem as demais camadas da epiderme (ZORZI, 2007).

A camada espinhosa ou malpighiana apresenta células com aspectos de espinhos, caracterizando seu nome (OLIVEIRA et al., 2004). A formação desta camada é feita por dois modelos de células, as poliédricas que são mais profundas e as achatadas encontradas mais na superfície, estas formam várias fileiras encontrando-se coesas entre si pelos desmossomas (filamentos de queratina) (PAESE, 2008). Esta é responsável pelo processo de queratinização, que consiste em atravessar o citoplasma das células com filamentos de queratina unindo-as com suas vizinhas (ZORZI, 2007).

A camada granulosa está presente entre a camada córnea e a espinhosa (HENRIQUES, 2008), possuindo grãos de querato-hialina, utilizados para aumentar a resistência da queratina, e quando se decompõe libera uma mistura de aminoácidos, originando o fator de hidratação natural (OLIVEIRA et al., 2004).

Na camada córnea ou estrato córneo, encontramos células mais queratinizadas e anucleadas, apresentando um teor mais elevado de lipídios, protegendo a pele contra agressões físicas, químicas e biológicas. Os lipídios preenchem o espaço entre as células do estrato córneo, onde são os responsáveis pela impermeabilidade da água no estrato córneo. A constituição da barreira da pele é feita por um componente hidrofílico que é a queratina, e o componente hidrofóbico que são os lipídios (HENRIQUES, 2008).

O estrato córneo apresenta capacidade de refletir de 5 a 10 % da luz solar incidente sobre a pele (VINHAL, 2012). Uma proteína capaz de se decompor no estrato córneo formando pequenas moléculas hidrossolúveis como aminoácidos, uréia, ácido úrico e ácido láctico, é a filagrina sintetizada na camada granulosa sob a forma de profilagrina, essas moléculas em que a filagrina se decompõe são responsáveis pelo fator de proteção natural (OLIVEIRA et al., 2004).

A epiderme não apresenta vasos linfáticos, sanguíneos e terminações nervosas,

portanto, o suporte sanguíneo da epiderme é feito pela derme. Esta camada da pele é constituída por melanócitos, células de Langerhans, células de Merckel e os queratinócitos (MENDES, 2009). Os melanócitos são responsáveis por produzirem e distribuírem a melanina, que causa a pigmentação da pele que a tornam protegida das radiações UV (SILVA, 2007).

Acreditam que as células de Merckel são receptoras do sentido do tato, ou seja, na percepção sensorial (PAESE, 2008; SANTOS, 2010). A origem das células de Merckel levanta questionamentos, pois algumas substâncias neurotransmissoras indicam uma origem neural, porém alguns autores acreditam tratar-se de queratinócitos modificados que apresentam capacidade de provocar o aparecimento de carcinomas (OKUNO; VILELA, 2005).

As células de Langerhans são responsáveis pelos processos de hipersensibilidade. Além disso, protegem a pele de infecções virais e eliminam células epidérmicas em proliferação (SANTOS, 2010). São células dendríticas derivadas da medula óssea, encontradas na epiderme, derme, vasos linfáticos dérmicos, linfonodos e timo (OKUNO; VILELA, 2005).

Na epiderme, os queratinócitos são responsáveis por sintetizar uma substância resistente chamada queratina, que é utilizada no preenchimento das células mais superficiais da epiderme (SILVA, 2007). As células de Langerhans, de Merckel, melanócitos e os queratinócitos estão representados na figura 14, assim como suas localizações nas diferentes camadas da epiderme. A proporção destas células na epiderme é de 1% de células de Merkel, 4% de células de Langerhans, 10 a 13% de melanócitos e 80 a 85% de queratinócitos (MENDES, 2009).

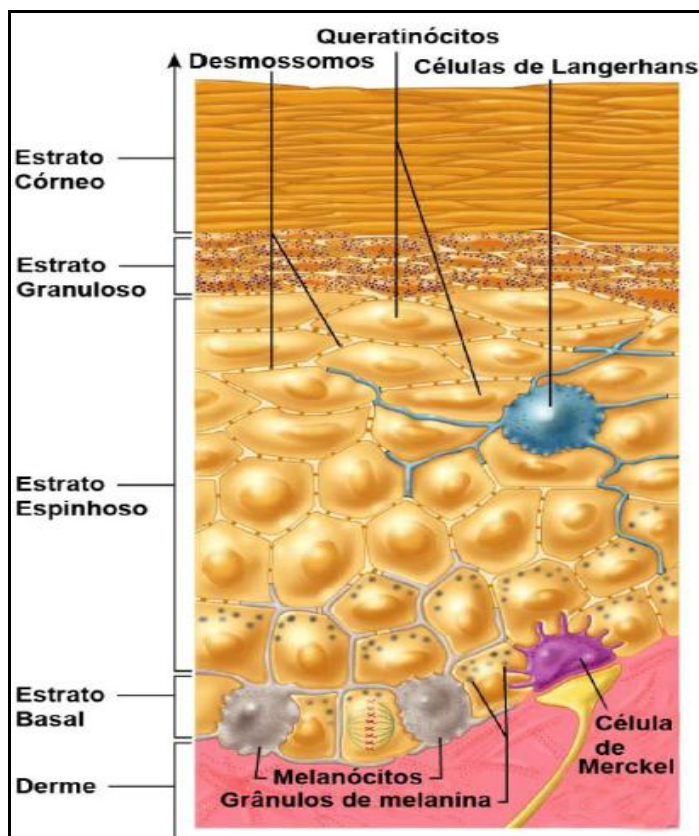


FIGURA 14: Principais células encontradas nas diferentes camadas da epiderme (In: MENDES, 2009, p. 17).

4.2 DERME

A derme é composta de um tecido resistente e elástico, no qual confere resistência física a pele contra agressões mecânicas, promove elasticidade e flexibilidade além de fornecer nutrientes a epiderme (PAESE, 2008).

É constituída por uma substância fundamental (gel composto principalmente por glicosaminoglicanas, proteoglicanas e glicoproteínas), fibras colágenas, elásticas e reticulares que são os materiais fibrilares, aloja glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, folículos pilosebáceos, músculos eretores de pêlo, como também vasos sanguíneos, linfáticos e estruturas nervosas. Outro constituinte são as células dérmicas, por exemplo, os fibroblastos que geram macromoléculas que participam da matriz celular, as mais conhecidas são o colágeno e a elastina (MENDES, 2009).

A derme pode ser subdividida em duas camadas distintas, a derme papilar, uma

camada mais superficial que fica em contato com a epiderme, constituída por um tecido conjuntivo frouxo, já que suas fibras são finas e não se agrupam em feixes (ZORZI, 2007). A derme reticular apresenta em sua constituição um tecido conjuntivo denso não modelado, pois é formada por grandes quantidades de fibras de colágeno e fibras elásticas, sendo predominantes as fibras de colágeno (ROGGIA, 2009). Existem pelo menos 7 tipos de colágeno, sendo que as fibras colágenas representam 70% da derme, já as fibras reticulares e elásticas, estão presentes em pequeno número e são mais finas (HENRIQUES, 2008).

4.3 HIPODERME

A camada mais profunda da pele é a hipoderme, com espessura variável entre 1 mm a 4 mm, é formada por células adiposas (SILVA, 2007), onde são delimitadas por septos de colágeno com vasos sanguíneos. Estas células adiposas são constituídas de lipídios principalmente os triglicerídeos, porém o colesterol, vitaminas e água podem estar presentes, as células adiposas apresentam formato arredondado e grande (HENRIQUES, 2008). Além de funcionar como depósito de reserva nutritiva (depósito de calorias), é considerado um isolante térmico, protege de pressões e traumatismos externos, e em relação às estruturas subjacentes traz facilidade de mobilidade da pele (MENDES, 2009; ROGGIA, 2009).

4.4 PROTEÇÕES NATURAIS CONTRA A RADIAÇÃO UV

Alguns dos principais mecanismos de proteção contra a radiação solar que a pele apresenta são a produção de melanina, ácido urocânico, e o espessamento do estrato córneo (SIQUEIRA, 2008).

Na secreção sudorípara ou suor existe um composto que tem a capacidade de absorver a radiação na faixa UVB, o ácido urocânico (ácido 4-imidazoilacrílico) (figura 15) absorve energia máxima em 297 nm (VINHAL, 2012). Ao atingir a pele, os raios UV fazem com que o ácido trans-urocânico seja isomerizado a cis-urocânico

absorvendo então a energia (SANTOS, 2007). Este ácido tem origem da degradação metabólica da histidina, um aminoácido encontrado na pele, mais precisamente na epiderme humana (SILVA, 2007).

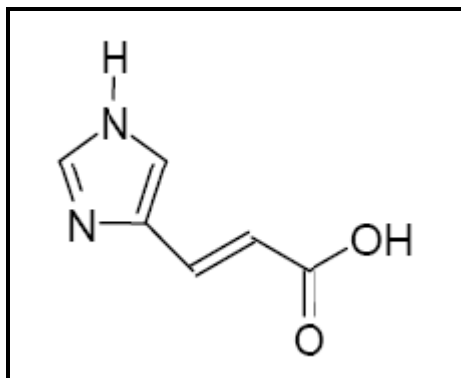


FIGURA 15: Estrutura do ácido urocânico (In: SANTOS, 2007, p. 34).

Quando a radiação solar incide sobre a pele ocorre o espessamento do estrato córneo, pois esta radiação acelera a produção de queratinócitos (velocidade mitótica das células epidérmicas), a epiderme se tornará mais grossa, processo chamado de hiperqueratinização, e se tornará impermeável a estas radiações eritematógenas (OLIVEIRA et al., 2004).

A melanina (eumelamina) esta presente nos seres humanos, sendo um pigmento natural (SANTOS, 2007), que apresenta capacidade de absorver ou refletir a radiação desde o ultravioleta até o visível, dissipando essa energia geralmente na forma de calor (MONTEIRO, 2008). Esta característica apresentada pela melanina de absorver as radiações é devido a elas serem polímeros orgânicos, que apresentam várias ligações duplas podendo ser conjugadas de tal forma, que ocorra a absorção (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

A melanina neutraliza e separa os radicais livres presentes nas células, sendo que nas células, a melanina pode cobrir o núcleo celular para proteger o DNA de certos danos que seriam gerados pela radiação UV (RIBEIRO, 2004). O bronzeamento da pele é originado através da oxidação da melanina realizada pela radiação UVA (OLIVEIRA et al., 2004), o grau de proteção da epiderme dependerá da espessura e

o grau de pigmentação da pele (HENRIQUES, 2008).

As reações que formam a melanina são realizadas pelo melanócito no interior do melanossoma, o melanossoma é transportado por injeção direta ou liberado no espaço extracelular sendo incorporada pelos queratinócitos. No citoplasma dos queratinócitos os melanossomas são degradados liberando a melanina na superfície cutânea (VINHAL, 2012), a síntese da melanina está representada pela figura 16.

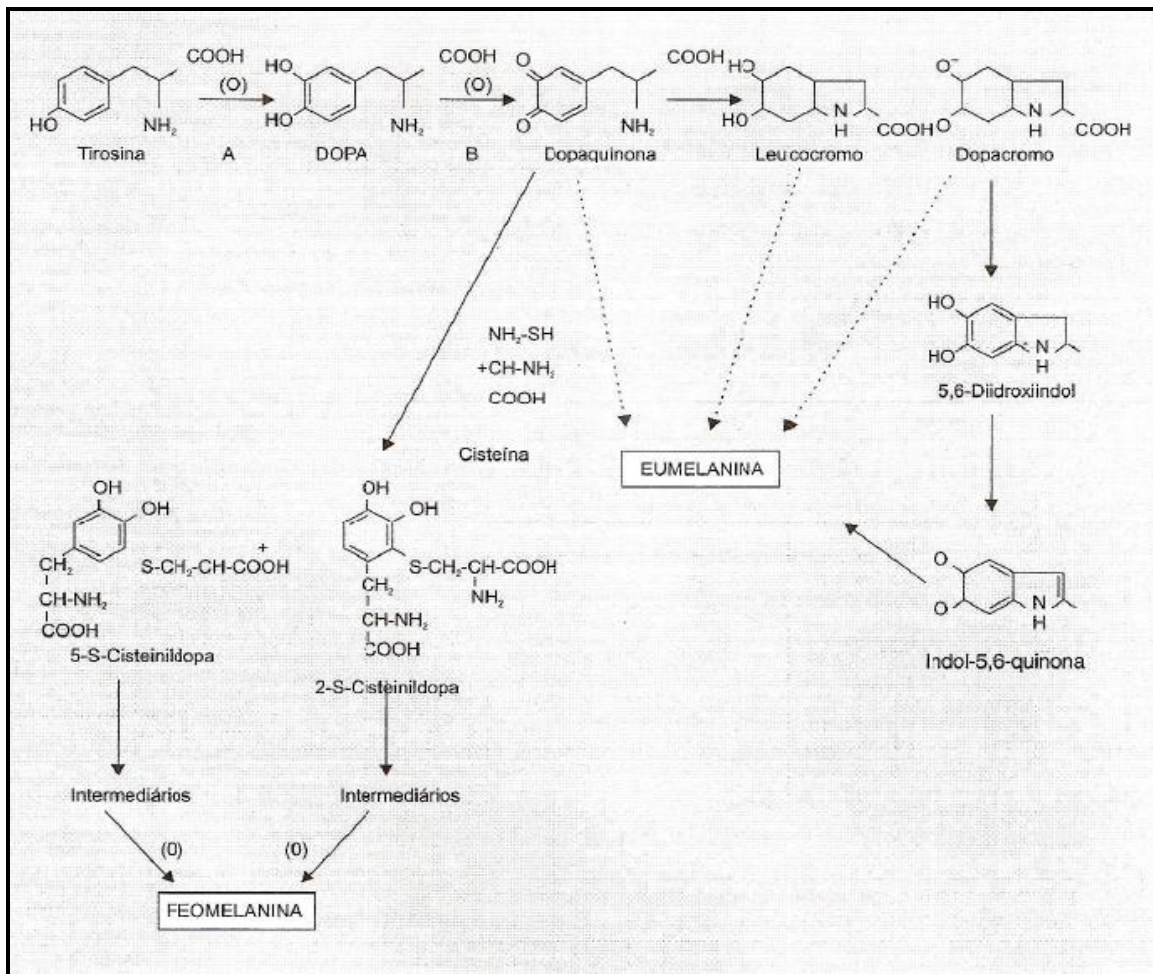


FIGURA 16: Reações de formação de melanina (In: MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002, p. 34).

Uma enzima contendo cobre em sua estrutura denominada tirosinase é a responsável pela catalise das etapas A e B. Com a radiação de dopa (2ª substância na rota sintética), ocorre um aumento na velocidade de reação da tirosinase. Primeiramente a tirosina é convertida em dopaquinona, a partir daí dois caminhos

diferentes podem ser seguidos. O primeiro caminho resulta num pigmento preto ou marrom-escuro que é a eumelanina (melanina), através da combinação de dopaquinona com oxigênio, por outro lado a reação com enxofre resulta num pigmento vermelho (feomelanina). Sendo o aminoácido cisteína e o tripeptídeo glutadiona (GSH) os compostos com enxofre de maior interesse. A síntese de feomelanina diminui quando a radiação UV atinge a pele, pois ela inibe a enzima glutathion redutase, conseqüentemente ocorrerá um aumento da síntese de eumelanina (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

4.5 TIPOS DE PELE

Dentre os fototipos sugeridos, a pele pode ser classificada em 6 tipos, conforme a tabela 2 baseada nos primeiros 45 a 60 minutos de exposição ao Sol após o inverno ou longo período sem exposição (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

Tipo	Reação a exposição solar	Cor da pele
1	Sempre se queima facilmente, nunca se bronzeia	Branca
2	Sempre se queima facilmente, bronzeia-se levemente	Branca
3	Queima-se moderadamente, bronzeamento gradual e uniforme	Branca
4	Queimadura mínima, bronzeamento moderado	Morena clara
5	Raramente se queima, bronzeamento abundante e escuro	Morena
6	Nunca se queima, pigmentação profunda (negro)	Escura

TABELA 2: Fototipos de pele (In: MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002, p. 29).

5. FILTROS SOLARES

Ao se descobrir substâncias que eram capazes de evitar queimaduras provocadas pelas radiações, surgiram os filtros solares. Antes eram utilizados somente para evitar queimaduras, mas hoje são utilizados e desenvolvidos para evitar os vários efeitos nocivos dos raios UV (VINHAL, 2012). E por este motivo os filtros solares são o método de fotoproteção mais divulgados e utilizados no momento (OLIVEIRA et al., 2004).

Devido à maior conscientização dos consumidores com relação à fotoproteção, atualmente no Brasil este foi o maior segmento que cresceu no mercado (VINHAL, 2012). Os filtros solares são ingredientes presentes nos fotoprotetores, que a partir de três mecanismos de interação com a radiação solar, podem evitar seus danos, estas interações são o de reflexão, dispersão e absorção (SCHALKA; REIS, 2011), representados na figura 17.

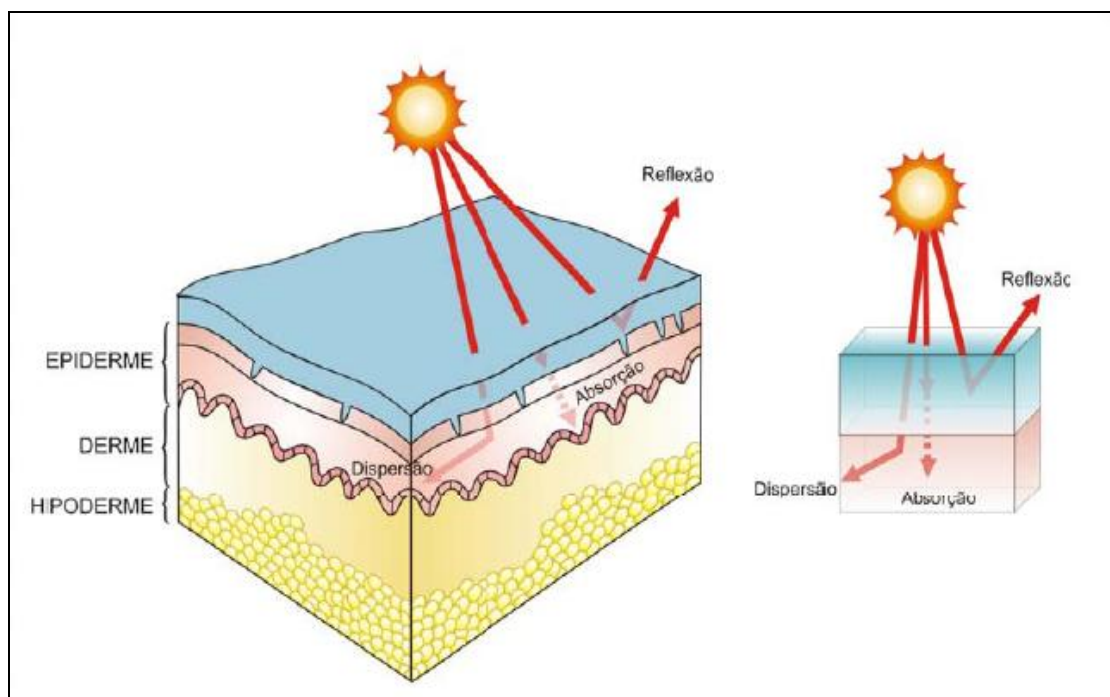


FIGURA 17: Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar (In: SCHALKA, 2009, p. 27).

Dependendo do mecanismo de ação e de sua natureza o filtro solar pode ser classificado de dois tipos: químicos ou orgânicos e físicos ou inorgânicos (RAI; SRINIVAS, 2007).

5.1 FILTROS QUÍMICOS

Os filtros químicos ou orgânicos são formados por moléculas orgânicas capazes de absorver a radiação UV e transformá-la em radiações com energias menores e inofensivas ao ser humano, geralmente na região do infravermelho (SANTOS, 2007). Geralmente os filtros orgânicos são compostos aromáticos dissubstituídos com grupos carboxílicos (cetonas ou éster), e geralmente apresentam um grupo doador de elétrons, ou seja, que tenha par de elétrons livres como uma amina ou um grupo metoxila, localizados na posição orto ou para do anel aromático (BALOGH et al., 2011), estando representados na figura 18.

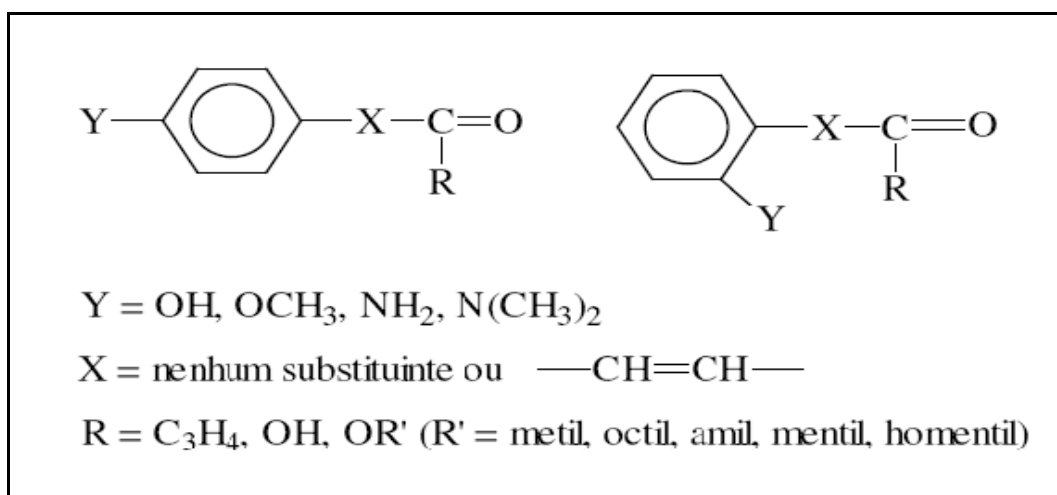


FIGURA 18: Fórmula estrutural genérica dos filtros solares orgânicos (In: RANGEL; CORRÊA, 2002, p. 92).

O mecanismo de ação dos filtros orgânicos é a seguinte: quando ocorre a absorção da radiação UV, os elétrons situados no orbital molecular preenchido de mais alta energia ou fundamental π HOMO vão ser excitados para o orbital molecular vazio de menor energia o π^* LUMO. Porém, os elétrons não permanecem no estado excitado,

e passam a retornar ao seu estado fundamental ou inicial, liberando o excesso de energia absorvido na forma, de calor (faixa do infravermelho) ou fluorescência (faixa do visível) (figura 19). Portanto as transições eletrônicas que estão envolvidas ocorrem entre a diferença de energia HOMO-LUMO (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; MONTEIRO, 2008; VINHAL, 2012).

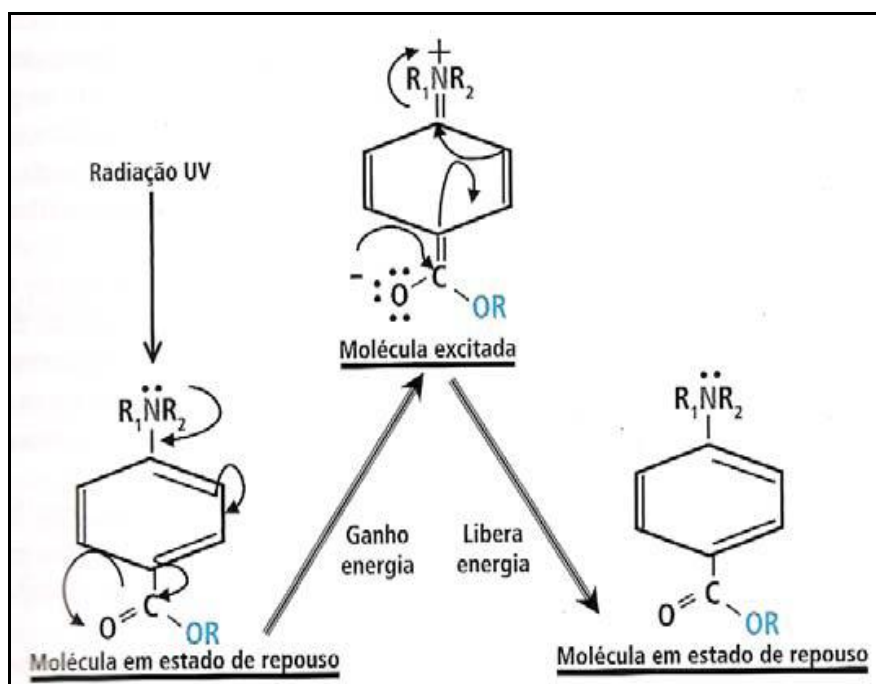


FIGURA 19: Representação esquemática do mecanismo de ação de filtro solares (In: HENRIQUES, 2008, p. 34).

Os filtros químicos utilizados podem ser de origem natural ou sintética, sendo que os naturais são obtidos na forma de óleos e extratos vegetais. Alguns dos óleos utilizados são de amendoim, coco, gergelim e algodão, porém a porcentagem de absorção das radiações é limitada, absorvendo apenas a radiação UVB (RANGEL; CORRÊA, 2002).

Já os extratos vegetais como aloe, hamamelis, camomila, cáscara sagrada, frângula, hipericum, ratânia, alecrim, sene, calêndula, boldo e própolis, foram testados e os resultados indicaram que a grande parte protege apenas contra a radiação UVB, apresentando apenas a calêndula como agente protetora das radiações A e B. Devido à falta de informações em relação da estabilidade desses filtros naturais, e

variações no seu modo de obtenção fazem com sua utilização não seja muito confiável (RANGEL; CORRÊA, 2002).

Os filtros químicos sintéticos podem ser utilizados em diversas formas farmacêuticas tais como: gel, loção, creme, óleo e spray. Com relação aos filtros físicos os químicos apresentam vantagem de formar filme totalmente transparente após sua aplicação (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011). Segundo CABRAL; PEREIRA; PARTATA, (2011), os filtros químicos pertencem às seguintes famílias químicas:

- Para-aminobenzóico (PABA e derivados): Uma das moléculas mais antigas utilizadas como filtro solar UVB foi o PABA (ácido para-aminobenzóico). Apresentam excelente substantividade, porém diversos pontos negativos: facilmente oxidável e mancha os tecidos; pode recrystalizar no produto acabado; podem diminuir sua atividade formando ligações de hidrogênio com certos solventes.
- Cinamatos: Apresentam maior deslocamento eletrônico devido a ligações duplas conjugadas. Apresentam máximo de absorção próximo a 308nm. Por serem pouco estáveis fotoquimicamente, não atingem um coeficiente de proteção elevado quando utilizados sozinhos. Quando é necessitada uma maior proteção, os cinamatos são associados a filtros com espectro mais amplo. Já que, por exemplo, o p-metoxicinamato de octila quando sob efeito da radiação UV transforma-se no isômero cis, com pico de absorção menor (265nm), diminuindo sua eficácia.
- Salicilatos: Foram os primeiros utilizados em protetores solares. São lipossolúveis orto dissubstituídos. Apresentam absorção na faixa de 300nm e apresentam boa tolerância, não interagem com os solventes, e são muito estáveis. Porém para terem uma boa eficácia devem ser utilizados em quantidades elevadas. Um exemplo de salicilato é o salicilato de octila, éster do 2-álcool-etilhexil e ácido salicílico, que absorve completamente a luz no espectro do UVB, e quase não absorve a UVA.
- Benzimidazóis: Os benzimidazóis são filtros hidrossolúveis efetivos contra a radiação UVB, podendo ser adicionados à fase aquosa das formulações, para completar a atividade dos filtros lipossolúveis, sendo necessário um pH 7,0

para seu uso. O mais importante deste grupo é o ácido-2-fenil-benzimidazol 5-sulfônico, por ser muito utilizado e hidrossolúvel.

- Derivados do benzilideno cânfora: São excelentes filtros UVB já que apresentam estrutura bicíclica e absorção máxima perto da faixa de 300nm. É raro apresentarem reações negativas, e basta à utilização de baixas concentrações para obter um FPS elevado.
- Benzofenas: As benzofenas conseguem absorver totalmente as radiações UVB e grande parte das UVA. Porém podem ser mal toleradas e responsáveis por várias reações alérgicas. A benzofenona-3 é considerada um filtro de amplo espectro, apresentando excelente estabilidade fotoquímica.

5.1.2 Filtros orgânicos permitidos no Brasil

Na resolução RDC nº47 de 16 de março de 2006 pode ser observado a lista dos filtros UV permitidos no Brasil para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumaria, sua concentração máxima permitida para uso (tabela 3), e nomenclatura segundo o INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients) (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011).

SUBSTÂNCIA/NOME COMERCIAL	NOMENCLATURA(INCI**)	CONCENTRAÇÃO MÁXIMA AUTORIZADA
Sulfato de metila de N, N, N-trimetil-4-(2,oxoborn-3-ilidenometil) anilínio / Mexoryl SO	Cânfora metasulfato benzalcónio	6%
3, 3' - (1,4 -fenilenodimetileno) bis (ácido 7, 7 -dimeti - 2 - oxo -biciclo - (2.2.1) 1-heptilmetanosulfônico e seus sais/Mexoryl SX	Teraftalilideno dicânfora sulfônico (e sais)	10% (expresso como ácido)

1 - (4 - terc -butilfenil) - 3 - (4 - metoxifenol) proano - 1, 3 -diona (avobenzona)/Parsol 1789, Eusolex 90020, Uvinul BMBM	Butil metoxi metano dibenzoil	5%
Ácido alfa - (2 -oxoborn - 3 -ilideno) tolueno - 4- sulfônico e seus sais de potássio, sódio e trietanolamina/Mexoryl SL	Benzilideno cânfora sulfônico ácido e sais	6% (expresso como ácido)
2 - Ciano - 3, 3' -difenilacrilato de 2-etilhexila (octocrileno)/Parsol 340, Eusolex OCR, Uninul N 539T, Escalol 597, Neo Heliopan 303	Octocrileno	10% (expresso como ácido)
4 – Metoxicinamato de 2 – etoxietila	Cinoxate	3%
2, - dihidroxi - 4 -metoxibenzofenoma	Benzofenona – 8	3%
Antranilato de mentila/ Neo Heliopan MA	Antranilato de metilo	5%
Salicilato de trietanolamina	Chá salicilato	12%
2, 2', 4, 4' Tetrahidroxibenzofenona / Uvinul D 50	Benzofenona – 2	10%
Ácido 2-fenilbenzofenona -5 - sulfônico e seus sais de potássio, sódio e trietanolamina/Parsol HS, Eusolex 232, Neo Heliopan Hidro	Fenilbenzilimidazol sulfônico (e sais sódio, potássio e sais de chá)	8% (expresso como ácido)
4 - etoxicinamato de 2-etilhexila/Parsol MCX, Eusolex 2292, Uvinul MC80, Escalol 557, Neo Heliopan AV, Tinosorb OMC	Octil (ou etilhexil) metoxicinamato	10%
2 - Hidroxi - 4 –metoxibenzofenona (Oxibenzona)/Eusolex 4360, Uvinul M40, Escalol 567, Neo Heliopan BB, Tinosorb B3	Benzofenona – 3	10%
Ácido 2 - hidroxi – 4 metoxibenzofenona – 5 -sulfônico e seu sal sódio (Sulisobenzona e Sulisobenzona sódica)/Uvinul MS 40, Escalol 577, Uvasorb SS	Benzofenona - 4 (ácido) Benzofenona - 5 (Na)	10% (expresso como ácido)
Ácido 4 - aminobenzóico	PABA	15%

Salicilato de homomentila / Eusolex HMS, Neo Heliopan HMS	Homosalate	15%
Polímero de N - {(2 e 4)[(2 -oxoborn – 3 - ilideno) metil] benzil} acrilamida/Mexoryl SW	Polimetilacrilamido cânfora benzilideno	6%
N - Etoxi – 4 - aminobenzoato de etila/Uvinul P - 25, Unipabol U-17	PEG – 25 PABA	10%
4 - Dimetil - aminobenzoato de 2 – etilhexila (Padimato O)/Escalol 507, Eusolex 6007	Octil (ou etilhexil) dimetil PABA	8%
Salicilato de 2 - etilhexila/Neo Heliopan OS, Escalol 587, Eusolex OS	Octil (ou etilhexil) salicilato	5%
4 – Metoxicinamato de isopentila/Neo Heliopam E1000	Isoamílico p – metoxicinamato	10%
3 - (4' - metilbenzilideno) - d - l - cânfora/Neo Heliopan MBC, Parsol 5000, Eusolex 6300, Uvinul MBC 95	4 – Metil benzilideno cânfora	4%
3 – Benzilideno cânfora/Mexoryl SD	3- Cânfora Benzilideno	2%
2, 4, 6 - Trinilin - (p - carbo - 2' - etil - hexil - 1' - oxi) - 1, 3, 5 - triazina/Uvinul T150	Octil (ou etilhexil) triazona	5%
2 -(2H-benzotriazol -2-il) -4- metil -6-{2-metil-3-(1,3,3,3, tetrametil-1- ((trimetilsilil)oxi)- disiloxanil) propil} fenol/Mexoryl XL	Drometrisole trisiloxano	15%
Ácido benzóico, 4,4'-[[6- [[4-[[1,1-dimetil - etil] amino] cabonil] fenil] amino]-1,3,5- triazina-2,4-diil] bis-,bis(2-etilhexil)	Dioctil (ou dietilhexil) butamidotriazona	10%
2,2' –metileno-bis- 6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(tetrametilbutil)- 1,1,3,3-fenol Metileno bis-benzotriazolil tetraetil butil fenol/Tinosorb M	Metileno Bis benzotriazonil tetrametilbutifen-ol	10%
Sal monossódico do ácido 2,2'-bis-(1,4-fenileno)- 1Hbenzimidazol-4,6-dissulfônico/Neo Heliopan APC	Bisimidazolato	10% (expresso em ácido)
(1,3,5)-triazina-2,4- bis{[4-(2-etilhexiloxi)- 2-hidróxi]-fenil}-6-(4-metoxifenil)/Tinosorb S	Anisotriazina	10%
Dimeticodietilbenzalmalonato/ Parsol SLX	Polisilicone-15	10%
Éster hélfico do ácido 2-[4-(dietilamino)-2- hidróxibenzoil]-benzóico/ Uvinul A Plus	Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	10%
Dióxido de titânio	Dióxido de Titânio	25%
Óxido de zinco	Óxido de Zinco	25%

Tabela 3 – Lista de filtros solares permitidos no Brasil e suas concentrações máximas (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011, p. 4 - 6).

Os filtros orgânicos podem ser classificados em filtros solares UVA, UVB e de amplo espectro (UVA e UVB), levando em consideração o tipo de radiação que os filtros

orgânicos são capazes de absorver (SCHALKA, 2009). Visando à obtenção da proteção de amplo espectro, atualmente diversos produtos utilizam combinações de diferentes filtros (BALOGH et al., 2011).

5.2 FILTROS INORGÂNICOS

Os filtros inorgânicos ou físicos são filtros solares capazes de refletir e dispersar as radiações UV que incidem sobre a pele. Os dois principais filtros solares inorgânicos utilizados são representados por dois óxidos, óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂), podendo-se citar ainda, óxido de magnésio, talco, carbonato de cálcio, caulim, óxido de ferro, guanina e petrolato vermelho (TOLOTTI, 2012; VINHAL, 2012). Por apresentarem alta fotoestabilidade, baixo potencial de irritação e permeação cutânea, estes filtros são recomendados para formulações fotoprotetoras infantis e para indivíduos de pele sensível, representando a forma mais segura e eficaz para proteger (SILVA, 2009). Através do refino do minério de zinco podemos obter o óxido de zinco (RANGEL; CORRÊA, 2002).

Uma das características do dióxido de titânio é de se apresentar como um pigmento branco, de alto índice de reflexão sobre a luz visível, dureza acima da média, e este produto não apresenta problemas relacionados à fotossensibilização, e na sua forma nanométrica se torna transparente sem perder suas propriedades (TOLOTTI, 2012). A forma natural rutilo do dióxido de titânio é a mais usada em formulações fotoprotetoras, devido sua forma cristalina ser mais fotoestável, e possuir um índice de refração maior que sua forma anatase (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011).

Os filtros físicos formam uma barreira às radiações impedindo sua passagem, funcionando como refletores. No processo da reflexão ou dispersão, quando a luz incide sobre as partículas inorgânicas é refletida de volta ou espalhada por diferentes caminhos, processo este sendo representado na figura 20. A translucidez e opacidade das partículas de filtros inorgânicos aplicadas sobre a pele surgem devido a este processo (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011).

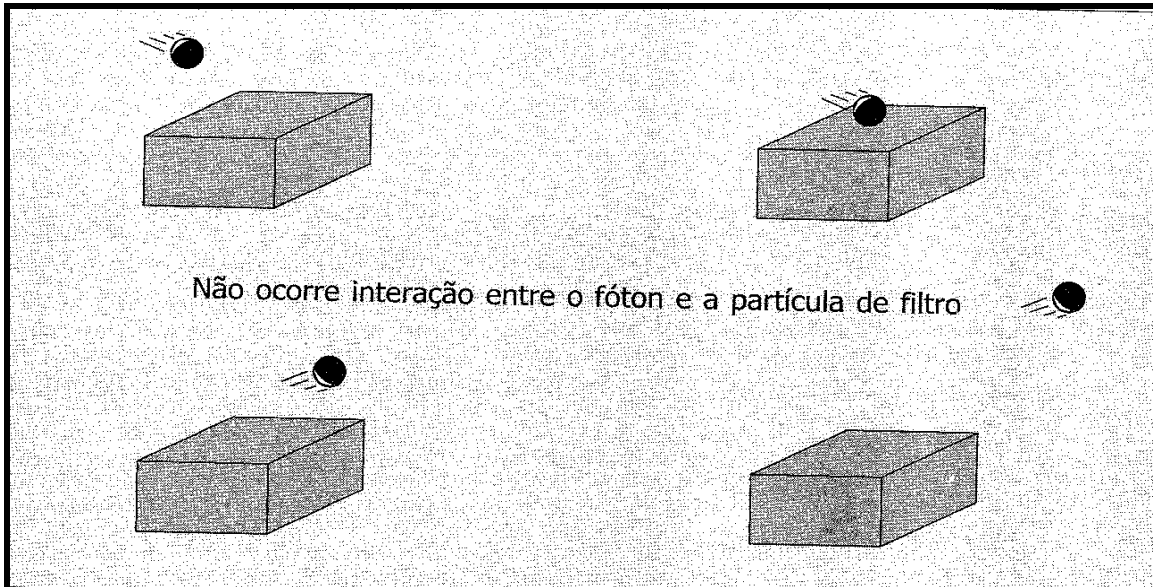


FIGURA 20: Mecanismo de ação dos filtros solares inorgânicos (In: MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002, p. 59).

Para apresentarem boa eficácia fotoprotetora através da reflexão, o tamanho das partículas de óxidos é importante, variando de 100 a 500 nm. Os filtros utilizados com partículas deste tamanho não apresentam boa aceitação pelo usuário, pois as partículas são altamente opacas conferindo as formulações textura pastosa, e a pele fica com uma película branca sobre ela (TOLOTTI, 2012). Este incômodo induz ao usuário utilizar uma pequena quantidade do fotoprotetor diminuindo sua eficiência, a pele se torna desprotegida, sofrendo queimaduras e eritemas. Mas atualmente este problema já está resolvido, através da diminuição das partículas dos óxidos criaram-se versões micro-particuladas, apresentando tamanho médio de 10 a 50 nm. Com a diminuição o fotoprotetor torna-se transparente sobre a pele, aumentando sua aceitabilidade (MACHADO et al., 2011).

Os filtros físicos podem sofrer algumas interações que diminuem sua eficácia. Seu desempenho pode ser diminuído se os pigmentos microfinos não estiverem adequadamente dispersos no veículo, normalmente uma emulsão. Sua suspensão deve ser controlada para que não ocorra aglomeração de partículas, se não são formados agregados maiores diminuindo seu desempenho (FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007).

Dependendo do tratamento dado à superfície de um pigmento microfino, seu ponto

isoelétrico (pI) pode variar, e se tratando da utilização de uma emulsão seu pH deve ser controlado, pois quando o pH do meio é igual ao pH do ponto isoelétrico, a superfície do sólido passa a ter carga zero, e as micro partículas irão coalescer (FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007).

Com o intuito de elevar a qualidade dos fotoprotetores inorgânicos, novos avanços estão surgindo. Um exemplo desses avanços consiste no encapsulamento destes filtros com cera de carnaúba. Dentre as melhorias encontradas podemos citar um aumento do valor de FPS e da proteção UVA, é formada uma dispersão estável com viscosidade adequada, graças aos cinamatos presentes na cera da carnaúba (BALOGH et al., 2011).

Com a adição de filtros físicos aos protetores solares em pequenas quantidades juntamente com os filtros orgânicos, podemos obter um aumento na proteção contra radiação solar (BALOGH et al., 2011; RANGEL; CORRÊA, 2002).

5.3 FOTOESTABILIDADE

Para uma molécula de um filtro ser considerada foto-estável, esta deve ser capaz de absorver e liberar a energia da radiação sem sofrer alterações em sua estrutura. Porém nem sempre isso ocorre, a molécula pode perder a capacidade de absorver determinado comprimento de onda, pois pode ter sofrido um rearranjo em sua configuração ou se fragmentar deixando de ser um filtro solar. Os ingredientes incompatíveis na formulação ou o deslocamento cis-trans podem ser os responsáveis por estas ocorrências, consideradas fotoinstabilidades (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

A instabilidade de um filtro pode fazer gerar radicais livres na pele, e com sua capacidade absorptiva reduzida os efeitos da radiação aumentam. Os filtros químicos são considerados mais instáveis se comparados aos filtros físicos, pois os físicos não absorvem a radiação, portanto suas moléculas não sofrem o processo de excitação. Dentre a classe dos filtros químicos as benzofenonas são consideradas as mais estáveis (PAESE, 2008)

5.4 EFICÁCIA DOS FILTROS SOLARES E FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR

Algumas das características ideais para um filtro solar é que deve ser estável à luz e ao calor, sendo evitado o contato com produtos de degradação, apresentar boa absorção da radiação UVA/UVB. Apresentar resistência à água, para que não saia da pele através de suor ou banho de mar e piscina. Deve ser insípido, inodoro e incolor, não manchando a pele nem vestimentas. Eles não devem causar irritações, serem sensibilizantes, ou fototóxicos, devendo recobrir e proteger toda superfície da pele, porém sem penetrá-la, para que não ocorra ação sistêmica (RIBEIRO, 2004; SILVA, 2007).

A eficácia de um protetor solar pode ser medida de acordo com seu fator de proteção solar (FPS), é definido em relação à radiação UVB (CURSINO, 2010). O FPS é um método baseado na razão do tempo de exposição à radiação UV necessário para poder produzir dose mínima de eritema (DEM) na pele protegida, com o tempo necessário para surgir o mesmo eritema, porém na pele desprotegida (equação 4). Onde DEM tem sua definição como, dose mínima de radiação UV necessária para produzir mínima reação eritematosa observada através de bordas claramente definidas, entre 16 e 24 horas após exposição à radiação UV é realizado a leitura desse efeito (MONTEIRO, 2008).

$$FPS = \frac{\text{DEM na pele protegida}}{\text{DEM na pele desprotegida}} \quad (4)$$

A quantidade aplicada de fotoprotetor pela população geralmente é em torno de 0,5 mg/cm², porém para que o produto seja eficaz é necessário a aplicação de 2,0 mg/cm². Também deve ser feita a reaplicação da formulação para se obter um aumento de sua eficácia, já que o mesmo pode ser removido pela água, suor, fricção ou areia (MONTEIRO, 2008).

5.4.1 Métodos *in vivo* de determinação do FPS

O método *in vivo* é o mais aceito e exigido pela legislação brasileira (VINHAL, 2012), no Brasil são utilizadas metodologias do FDA (*Food and Drug Administration*) americano e COLIPA (*Comitee de la Liaison des Associations Europeans de L'Industries, de La Parfumerie de Produits Cosmetiques et de Toilette*) europeu (SCHALKA, 2009).

Generalizando, nos métodos de determinação de FPS *in vivo* são utilizadas 20 pessoas sadias, entre homens e mulheres que apresentarem sensibilidade mediana à radiação UV. Depois de escolhidos os voluntários é aplicado o produto (2,0 mg/cm²) sobre uma área marcada nas costas do indivíduo (0,3 m x 0,3 m), e mantendo uma parte descoberta separada por uma fita de 1 cm de largura. Após 20 minutos da etapa de aplicação do produto, a radiação é aplicada sobre o local utilizando uma lâmpada UV de 300 W, observando-se o tempo de formação do eritema e é obtido o FPS através dos cálculos (SANTOS, 2007).

Na tabela 4 estão sendo comparados os métodos *in vivo* da FDA e COLIPA.

Parâmetro	FDA	COLIPA
Fonte de Luz	Fonte de arco de xenônio 290-400 nm	Fonte de arco de xenônio 290-400 nm
Controle padrão	Homosalate 8% equivalente ao FPS de $4,47 \pm 1,279$	Padrão de baixo FPS – 4- 4,44 (DIN K17N) Padrão de alto FPS – 14-17 (BATER C202/101)v
Colorímetro	_____	Espaço de cor L*a*b
Potência do simulador	Razão de 1,25	Razão de 1,25
Espera de absorção	15 minutos	15 minutos

Número de voluntários	Mínimo 20, máximo 30	Mínimo 10, até 20
Leitura da DEM	Após 22-24 horas	Após 20 ± 4 horas
Determinação do valor do FPS	FPS médio, desvio padrão, IC 95% (IC = intervalo de confiança)	IC 95% do FPS médio deve estar dentro da faixa de ± 20% da média
Temperatura e umidade	Registro da temperatura e umidade relativa do ar	_____
Resistência à água	Água doce 23-32 °C + hidromassagem, 40 minutos de imersão, + tabela DCP	_____
Muita resistência à água	Água doce 23-32 °C + hidromassagem, 80 minutos de imersão, + tabela DCP	_____
Temperatura da água	Registro de temperatura do banho entre 23-32 °C	_____
Grupo de pele	Fototipo I a III	Fototipo I a III ou acima de ITA 28°
Exposição da DEM (pp)	FPS teórico = DEM (pd) / mediana	FPS teórico = DEM (pd) / mediana

TABELA 4: Comparação entre os métodos *in vivo* FDA e COLIPA (In: MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002, p. 71).

O DCP significa Designação de Categoria de Produto, que esta relacionada com a designação dos protetores solares para efeito de rotulagem, o produto pode ser escolhido de acordo com a pigmentação da pessoa e a resposta desejada à radiação. São listadas 6 categorias de produto de proteção solar, que são, mínima, moderada, alta, muito alta e máxima (MATHEUS; KUREBAYASHI, 2002).

5.4.2 Método *in vitro* de determinação do FPS

Existem metodologias desenvolvidas para a determinação do FPS *in vitro*, no qual aceleram os resultados, diminuem os custos dos testes *in vivo*, sendo que atualmente estes métodos estão sendo utilizados para avaliar o FPS durante o desenvolvimento de novas formulações, e também no controle de qualidade do produto de rotina. Em relação aos filtros solares, estes métodos podem explorar sua absorvância ou a reflectância (SANTOS, 2007). O fato de não ser necessário a utilização de voluntários humanos para determinar o FPS, torna este método mais seguro (NASCIMENTO et al., 2009).

São utilizadas soluções diluídas dos produtos testados que por sua vez são levados para leitura de sua absorção através da espectrofotometria no UV (VINHAL, 2012).

O método descrito por Mansur é o mais conhecido. Primeiramente é preparada uma solução para a formulação e filtro solar a ser avaliado, que deve apresentar concentração conhecida. É medida a absorvância (Abs.) da solução em vários comprimentos de onda previamente definidos, e utilizando a equação 5 com os valores para correção representado na tabela 5, é possível obter o valor de FPS da amostra relacionando os valores de absorvância obtidos (SANTOS, 2007). Este método já foi utilizado em outros trabalhos, no qual apresentou boa correlação com resultados obtidos *in vivo*, e também é considerado rápido e eficaz (RIBEIRO, 2004).

$$FPS = FC \cdot \sum_{290}^{360} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot Abs(\lambda) \quad (5)$$

Onde:

FC = fator de correção (igual a 10), valor obtido por dois filtros conhecidos, de modo que um creme de 8% de homossalato esteja com FPS igual a 4,0. $EE(\lambda)$ = efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda λ . $Abs(\lambda)$ = leitura espectrofotométrica da absorvância da solução da preparação no comprimento de onda (λ). $I(\lambda)$ = intensidade da luz solar no comprimento de onda λ (VINHAL, 2012).

λ (nm)	EE (λ) x I (λ)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180
	1,0000

TABELA 5: Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda (MANSUR, 1986).

O método para calcular o FPS utilizando um espectrofotômetro de reflectância foi desenvolvido por Diffey. Com este método é possível determinar o FPS de formulações que apresentem filtros físicos (RIBEIRO, 2004).

6. BENZOFENONA-3 (BZ-3)

O uso das benzofenonas como filtros solares teve início no final da década de 50 sendo a única classe de filtros solares formada de cetonas aromáticas. Em relação a outros filtros, as benzofenonas podem realizar ressonância mais facilmente, sendo necessária uma menor energia quântica para a transição eletrônica, processo de ressonância representado na figura 21. Envolvidos no processo de deslocamento por ressonância temos a presença de um grupo doador de elétrons orto ou para, que também está presente nas demais classes de compostos. O grupamento aceptor de elétron que participa deste processo é o grupamento carbonila (ROGGIA, 2009; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002; SHAATH, 1997).

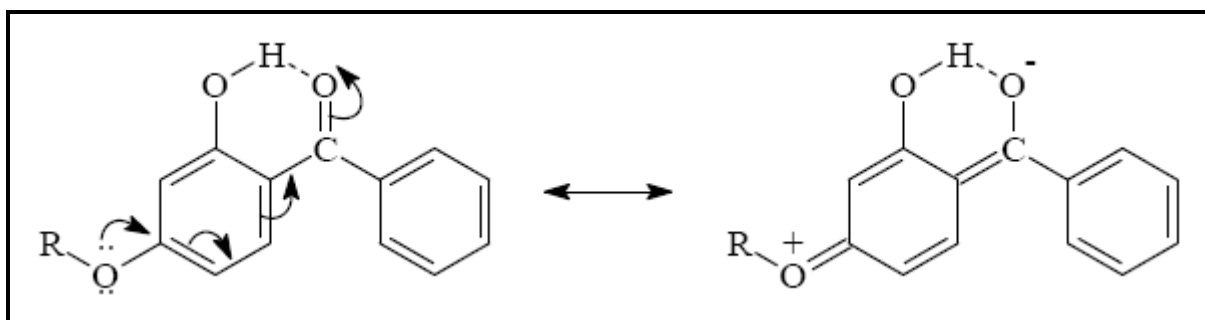


FIGURA 21: Estrutura de ressonância das benzofenonas (In: ROGGIA, 2009, p. 33).

A benzofenona-3 (figura 22), também encontrada com o nome de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, oxibenzona, Eusolex[®] 4360, metanona e difenilcetona, apresenta principal aplicação tópica como filtro solar químico. A BZ-3 é um composto lipofílico, com massa molar de 228 g/mol, tendo ponto de fusão entre 62 a 64 °C e dose letal (DL₅₀) > 5g/Kg (oral) (PAESE, 2008). Outra característica deste filtro é de ser um pó de cor amarelo claro (NASCIMENTO, 2011).

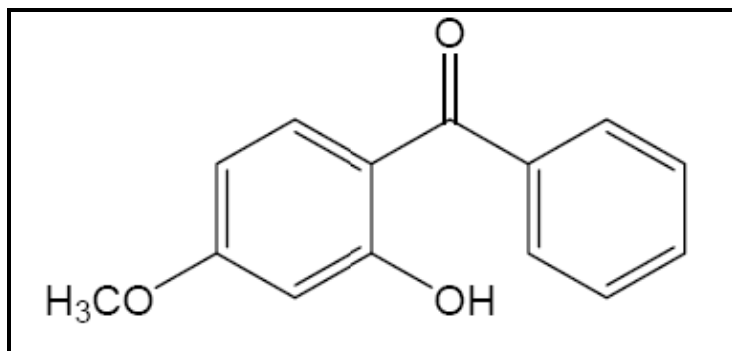


FIGURA 22: Estrutura da benzofenona-3 (In: PAESE, 2008, p. 18).

Os picos de absorção máxima em λ para a BZ-3 são 288nm e 325nm (NETO, 2009), seu espectro de absorção está representado na figura 23.

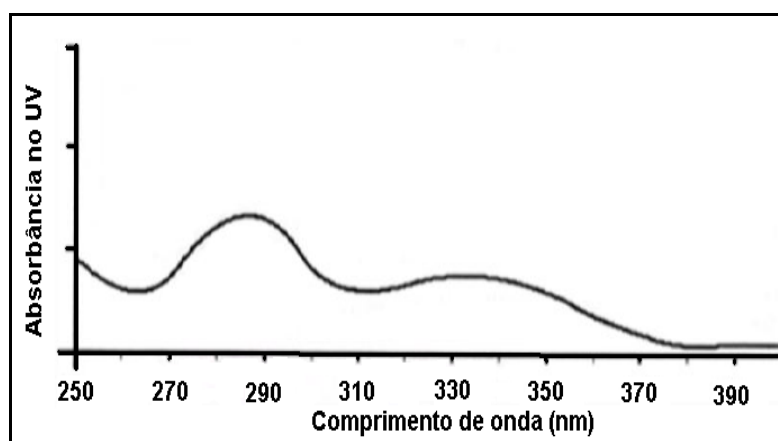


FIGURA 23: Espectro de absorção da benzofenona-3 em UV (In: NASCIMENTO, 2011, p. 37).

É fotolábil e pode ser oxidada rapidamente, a benzofenona-3 pode ser obtida através da reação entre o 2-hidroxianisol e cloreto de benzoíla (SANTOS, 2007). Devido sua propriedade lipofílica este filtro pode ser solúvel em acetona, álcool etílico, acetato de etila, álcool isopropílico, clorofórmio, porém insolúvel em água e óleo mineral (ROGGIA, 2009). Segundo NETO (2009) a comissão europeia apresenta alguns valores de solubilidade para a benzofenona-3, que são os citados a seguir:

- Água: 0,0037 g/l (20 °C);

- Glicerina: < 0,01%;
- Etanol: 6,0%;
- Isopropanol: 10,0%;
- Butanol: 10%;
- Miglyol® 812: 14,0%;
- Acetona: > 20%;
- Clorofórmio: > 20%.

A benzofenona-3 é um dos filtros químicos mais utilizados em todo o mundo para formulações cosméticas, isto devido ela ser considerada um filtro de amplo espectro, já que é capaz de absorver tanto raios UVA como UVB e uma pequena faixa de UVC, sendo fotoquimicamente estáveis (SIQUEIRA, 2008).

Além de este filtro ser utilizado em produtos para higiene pessoal, cosméticos e perfumes, também pode ser utilizado como fotoestabilizante na forma de filme na agricultura, e na fabricação de tintas. Este filtro pode proteger e conservar alimentos, quando utilizado na composição das embalagens sendo considerado um aditivo alimentar (ROGGIA, 2009).

A concentração máxima aprovada pela ANVISA de BZ-3 aplicada como filtro solar em produtos para higiene pessoal, cosméticos e perfumes é de 10%, e quando utilizado concentrações maiores que 0,5%, na rotulagem deve estar inclusa a seguinte advertência: contém oxibenzona (SANTOS, 2007).

Através de pesquisas é de conhecimento que a benzofenona-3 pode causar sérios problemas dermatológicos, e ainda alguns estudos levantam a hipótese deste filtro apresentar atividade hormonal, contudo outras pesquisas mostram que tais ações não ocorrem nas concentrações que são liberadas para uso (SANTOS, 2007).

7. LIPOSSOMAS

Desde os anos 60 os lipossomas vêm sendo estudados como sistemas de liberação de substâncias em locais específicos do corpo (SONG et al., 2009). São vesículas esféricas formadas a partir de fosfolipídios dispersos em água. Os fosfolipídios formam bicamadas ou lamelas, que englobam um espaço aquoso central (STRÖHER et al; 2010).

Uma das características dos fosfolipídios é a de formar estruturas de bicamada, e isto é possível devido ao seu caráter anfipático, ou seja, essas moléculas contem um grupo polar ou hidrofílico (região da cabeça) ligada a um grupo fosfato, e uma cauda hidrocarbônica hidrofóbica (LEEUW et al; 2009). Quando suspensos em um meio aquoso, os grupos hidrófilos se orientam para a fase aquosa, e os grupos lipofílicos se orientam um ao outro, onde se associam espontaneamente, criando uma população de vesículas com tamanhos que variam desde dezenas de nanômetros até dezenas de micron de diâmetro (NEW, 1997).

Os lipossomas podem ser formados por diferentes lipídios, tais como: fosfatidilglicerol, 1,2 dioleoil-glicero-3-fosfocolina, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, diestearoilfosfatidiletanolamina, colesterol e 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, fosfatidilcolina hidrogenada e fosfatidilcolina. A fosfatidilcolina está presente em grande quantidade nas membranas celulares, sendo um dos motivos por este fosfolipídio ser o mais utilizado na produção de lipossomas (NEW, 1997; SANTOS, 2007).

A obtenção da fosfatidilcolina para a produção de lipossomas vem sendo através da gema do ovo, e também da lecitina da soja, que é um subproduto do processo de fabricação do óleo de soja. Sendo que essas matérias primas apresentam uma mistura muito grande de ácidos graxos, lipídios, pigmentos e fosfolipídios de diferentes estruturas moleculares, havendo uma presença entre 10 e 20% de fosfatidilcolina nesta mistura. Sua purificação é feita por cromatografia em coluna (MERTINS, 2004).

Na figura 24 está representada a fórmula estrutural da molécula de fosfatidilcolina,

ocorrendo à formação de bicamadas fosfolipídicas na presença de água, gerando as vesículas, que englobam um núcleo aquoso. Na fase lipídica do lipossoma podem ser armazenadas substâncias lipídicas e no interior do lipossoma na fase aquosa podem ser armazenadas substâncias hidrofílicas (LEEuw et al; 2009).

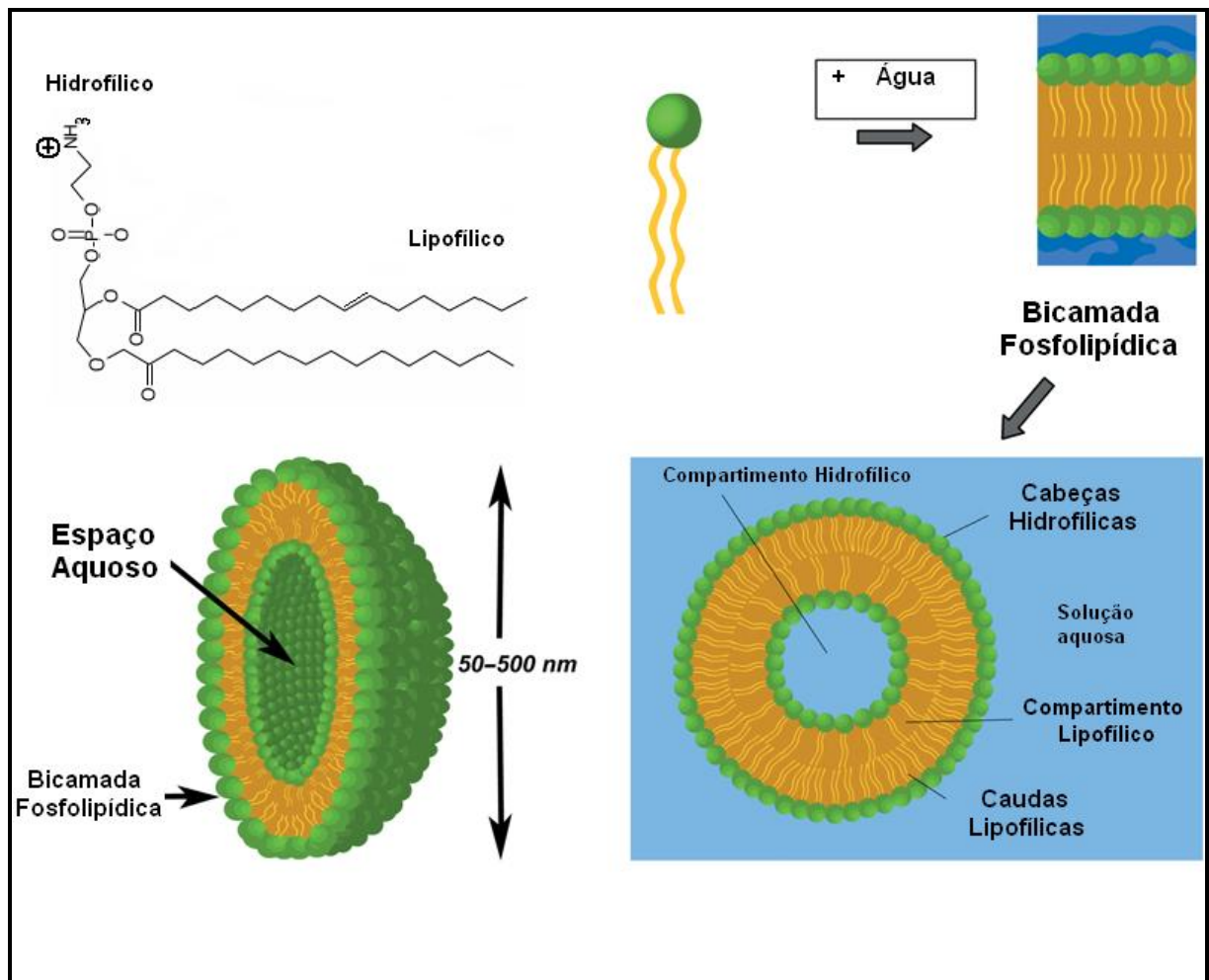


FIGURA 24: Fórmula estrutural da molécula de fosfatidilcolina e a formação das vesículas lipossomais (In: LEEuw et al; 2009, p. 506).

Uma vantagem no uso dos lipossomas é que estas vesículas podem ser fabricadas a partir de componentes naturais (fosfolipídios da gema de ovo ou lecitina da soja), nos quais confere uma grande similaridade com as frações lipídicas das membranas celulares. Através de modificações químicas da membrana do lipossoma podemos aumentar essa similaridade, tornando-os um veículo muito eficaz e seguro. Outra forma de fabricação dos lipossomas é através do uso de constituintes inteiramente

artificiais, escolhidos por suas propriedades químicas (NEW, 1997; SANTOS, 2007). Comparados com outras formas de aplicação, os lipossomas podem penetrar a barreira epidérmica com uma maior extensão, assim como os compostos encapsulados nestes lipossomas, isto devido à semelhança entre a composição lipídica dos lipossomas com as membranas de lamelas intercelulares e queratinócitos. Na figura 25 temos a comparação entre uma formulação de uso tópico convencional e outra contendo lipossoma. Pode-se observar que na formulação lipossomal ocorre um aumento da absorção da droga na epiderme e diminuição da filtração da droga a partir da epiderme, ou seja, os fármacos estão mais concentrados na epiderme, ocorrendo uma menor absorção sistêmica (LEEuw et al; 2009).

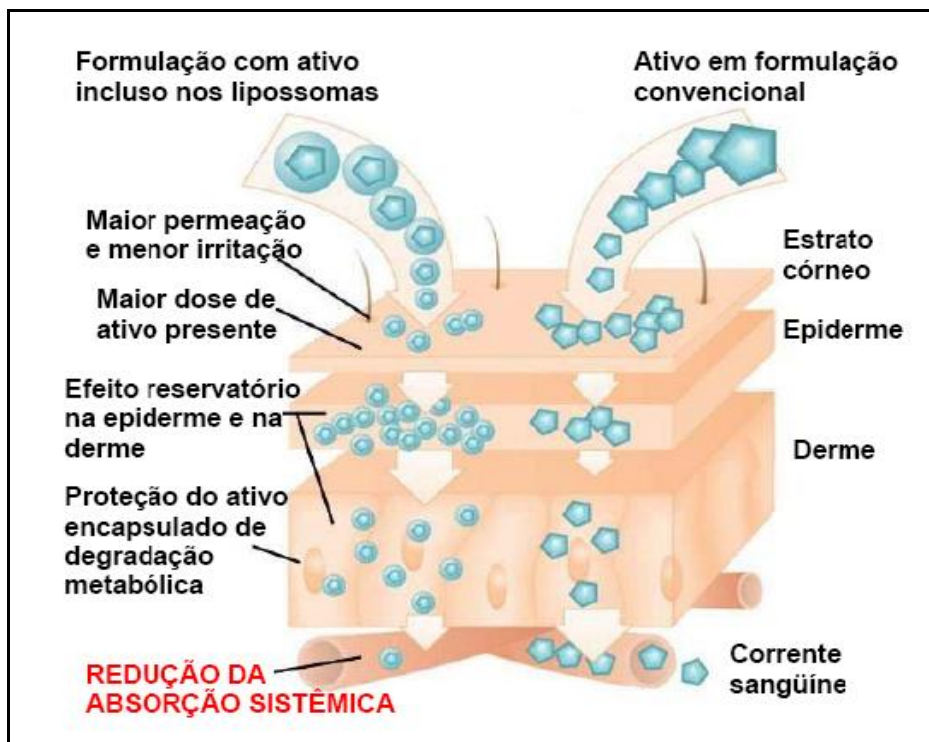


FIGURA 25: Comparação entre formulações lipossomais e convencionais (In: SANTOS, 2007, p. 57).

Os fosfolípidios presentes no lipossoma ligam-se na superfície da camada de queratina do extrato córneo, fazendo com que a pele fique coberta com um filme lipídico. A queratina apresenta forte afinidade pelos lipossomas, isto leva à ruptura

de algumas vesículas, a partir daí a função de barreira do EC diminui, pois a estrutura de bicamada do EC é desorganizada pelos fosfolipídios não ligados à bicamada lipídica que penetram nas camadas mais profundas da pele, ocorrendo um efeito reservatório do filtro (MONTEIRO, 2008). A figura 26 está demonstrando a forma como os lipossomas se fundem com a membrana celular externa e liberam o seu conteúdo para o citoplasma através de endocitose (LEEJW et al; 2009).

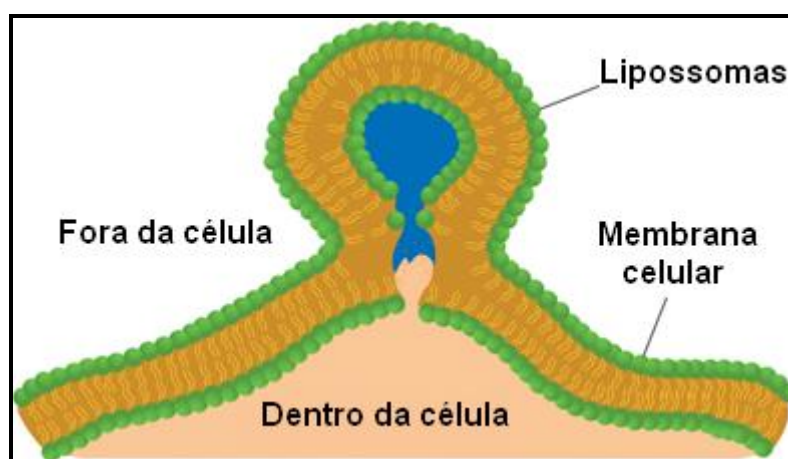


FIGURA 26: Os lipossomas fundem com a membrana celular externa e liberam seu conteúdo para o citoplasma das células através de endocitose (In: LEEJW et al; 2009, p. 508).

Os lipossomas podem ser classificados de acordo com o tamanho e o número de lamelas, e os mais utilizados são as vesículas unilamelares grandes (LUV) onde apresentam diâmetro superior a 100 nm, também temos as vesículas unilamelares pequenas (SUV), de diâmetro entre 20 e 50 nm. Além destas vesículas são consideradas as vesículas unilamelares gigantes (GUV), que apresentam dimensões superiores a 1 μm , chegando às dezenas de μm , comparáveis ao tamanho de uma célula eucariota. Outra classe que ainda é considerada são as vesículas unilamelares médias (MUV), apresentando dimensões entre os SUV e os LUV. Já com uma menor importância, temos os lipossomas multivesiculares (MVL) e as vesículas oligolamelares (OLV) sendo subdivididas em pequenas, grandes e gigantes (SOV, LOV e GOV). E finalmente podem ser classificados como multilamelares (MLV), com diâmetro entre 400 e 3500 nm sendo os lipossomas de mais fácil preparação (SANTOS; CASTANHO, 2002).

Na Figura 27 está representando esquematicamente a comparativa dos vários tipos de lipossomas, mostrando a base da sua classificação em termos de tamanho, número de lamelas. Cada linha representa uma bicamada lipídica (lamela) (SANTOS; CASTANHO, 2002).

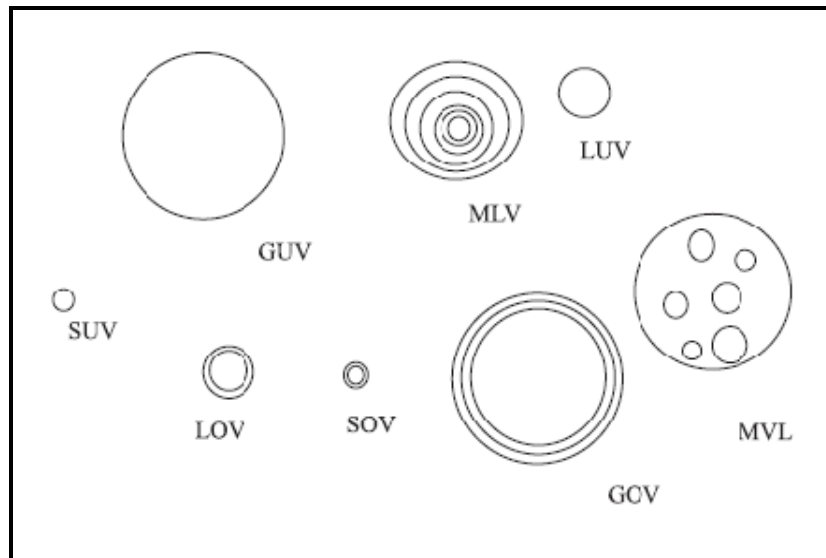


FIGURA 27: Representação esquemática dos vários tipos de lipossomas (In: SANTOS; CASTANHO, 2002, p. 1182).

Outro fator necessário para caracterizar os lipossomas está relacionado com a constituição das bicamadas lipídicas, condicionando vários parâmetros da membrana e do próprio lipossoma; incluindo, a sua carga, formação de domínios lipídicos, fase da membrana, estabilidade e curvatura da bicamada. Estes fatores podem estar ligados com a presença de esteróis, a composição fosfolipídica, a inserção de outras moléculas nas bicamadas e a proporção destes componentes (SANTOS; CASTANHO, 2002).

Para facilitar a interação com as bicamadas ou estabilizar os lipossomas, podem ser usados na produção destas vesículas os esteróis, tais como o colesterol (figura 28) e agentes indutores de carga, que evitam o processo de fusão e agregação das vesículas e o esvaziamento do material incorporado. Importante para a maioria das membranas naturais, o colesterol aumenta a estabilidade das membranas lipossomais, fator que a torna mais semelhante às membranas biológicas, e pela

diminuição da fluidez da membrana lipossomal obtemos um aumento da resistência da vesícula (NEW, 1997, SANTOS, 2007; MONTEIRO, 2008).

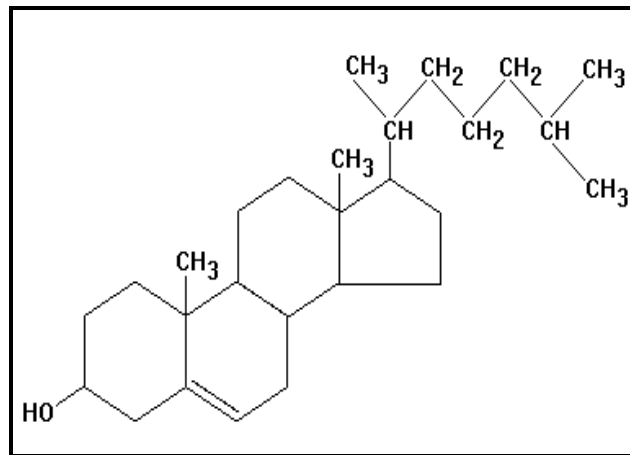


FIGURA 28: Estrutura química do colesterol (In: CHORILLI, 2007, p. 32).

Na literatura é encontrada uma grande quantidade de documentos esclarecendo a natureza e características dos lipossomas, e os métodos a ser utilizados para sua formação. Segundo HENS e ROMERO (2006), alguns critérios devem ser levados em conta para a escolha correta do tipo de lipossoma a ser utilizado no sistema de liberação, tais como:

- a) Considerando a substância a ser incorporada e os constituintes do lipossoma, suas características físico-químicas são importantes;
- b) O tipo do meio em que o lipossoma será disperso;
- c) A toxicidade e concentração de ativo que é efetivamente incorporado;
- d) Na liberação do lipossoma processos adicionais que estão envolvidos;
- e) Modificação na característica do lipossoma no sítio de ação.

Os lipossomas apresentam algumas vantagens em relação a outros sistemas de liberação, como biocompatibilidade, biodegradação e baixa toxicidade devido aos fosfolipídios, constituintes estes que conferem grande similaridade com as membranas celulares. Outras vantagens são a facilidade de incorporação de compostos, variabilidade de estruturas e características físico-químicas, e o aumento

da eficácia terapêutica (MONTEIRO, 2008).

Porém, são encontrados alguns problemas que limitam o desenvolvimento e manufatura dos lipossomas: falta de reprodutibilidade lote a lote, cuidados para esterilização, baixa encapsulação dos ativos, instabilidade, irregularidade na produção em grande escala e dificuldades no controle dos tamanhos dos lipossomas (HENS; ROMERO, 2006; SANTOS, 2007). Por apresentarem propriedades lipofílicas, os filtros solares podem ser incorporados entre os fosfolipídios das membranas dos lipossomas (TRAN C., 2002). O efeito reservatório na pele de filtros solares incorporados e suas respectivas caracterizações são comprovados por vários estudos (WOLF et al., 1995; GARCIA, 1998; SANTOS, 2007).

Devido à estrutura da bicamada dos lipossomas serem similares as membranas naturais, os lipossomas podem apresentar propriedades de regeneração da pele. A função de barreira do tecido da pele e sua elasticidade podem ser melhoradas, pois a utilização dos lipossomas até mesmo sem ingrediente ativo pode umidificar a pele causando essas melhorias (BRAGA, 2010).

8. INCORPORAÇÃO DA BZ-3 EM LIPOSSOMAS

Neste trabalho já foram expostas todas as aplicações e benefícios apresentadas pelos lipossomas, como também a vasta utilização do filtro solar benzofenona-3 nos protetores solares. Portanto este capítulo se reserva a apresentar resultados obtidos pela incorporação da benzofenona-3 em lipossomas.

MORAIS; SEVERINO; SANTANA (2009) estudaram a incorporação da benzofenona em lipossomas elásticos, com intuito de desenvolver formulações mais eficientes para proteção da pele. Os lipossomas elásticos apresentam capacidade de atingir camadas mais superficiais da epiderme, mas também camadas mais profundas da pele.

O método utilizado pela autora para o preparo dos lipossomas foi o de Bangham, que consiste na hidratação do filme seco de lipídios. O lipídio utilizado foi a fosfatidilcolina de ovo (60,8% de fosfatidilcolina) e clorofórmio como solvente. Com o auxílio de um evaporador rotativo foi obtido o filme lipídico, e para sua hidratação utilizou-se tampão Hepes (10 mM), a extrusão da solução foi realizada em membranas de policarbonato reduzindo e homogeneizando seus tamanhos.

Para calcular a porcentagem de benzofenona nos lipossomas, primeiramente foi realizada uma curva de calibração para a benzofenona utilizando cubetas contendo soluções de benzofenona diluída, os valores de absorbância de benzofenona foram obtidos através do espectrofotômetro. As concentrações iniciais de benzofenona incorporada foram de 0,0005mg/mL, 0,001mg/mL e 0,0015mg/ml (MORAIS; SEVERINO; SANTANA, 2009).

MORAIS; SEVERINO; SANTANA (2009) obtiveram lipossomas extrudados contendo benzofenona, apresentando diâmetro médio de 100nm. Por espectrofotometria foram obtidos os seguintes resultados de incorporação de benzofenona, 24,93%, 20,34%, 13,77% para as concentrações iniciais de 0,005mg/ml, 0,01mg/ml, 0,015mg/ml respectivamente para os lipossomas extrudados, com maiores taxas de incorporação comparada aos não extrudados que apresentaram as porcentagens de

incorporação, 2,52%, 17,79%, 4,33% para as concentrações iniciais de 0,005mg/ml, 0,01mg/ml, 0,015mg/ml respectivamente. Ambos os tipos de lipossomas apresentaram potencial zeta variado com a concentração de benzofenona nas formulações.

Para caracterizar a capacidade de permeação dos lipossomas na pele, foram feitos ensaios *in vitro* em membranas de policarbonato com poros de 30nm, apresentando semelhanças aos poros da pele. A partir dos resultados obtidos a autora concluiu que os lipossomas elásticos são promissores para formulações de filtros solares. Estudando a luz UV (por espectrofotometria) dos lipossomas, com benzofenona incorporada, foi observada maior ação fotoprotetora da benzofenona em relação à benzofenona livre (MORAIS; SEVERINO; SANTANA, 2009). Porém não foi explicado o critério de análise utilizado para quantificar a concentração de benzofenona incorporada, como a capacidade de permeação dos lipossomas na pele.

SANTOS (2007) estudou a incorporação da BZ-3 em lipossomas e desenvolveu uma formulação fotoprotetora utilizando a BZ-3 inclusa nos lipossomas apresentando fator de proteção solar (FPS) 20. O autor comparou dois métodos de preparo dos lipossomas, o de hidratação do filme fosfolipídico, e utilizando o pré-lipossoma. Como uma pesquisa anterior demonstrou que um ativo sólido lipofílico preparado com o pré-lipossoma apresentou menor percentual de inclusão, em relação ao método de hidratação do filme fosfolipídico, o autor descartou utilizar o método do pré-lipossoma.

Foram utilizadas concentrações de 8,1 mM (15% em relação ao total de lipídios), 7,0 mM e 5,4 mM (10% em relação ao total de lipídios) de BZ-3 para incorporação. A fosfatidilcolina e colesterol foram pesados juntos em um mesmo balão de fundo redondo, e a BZ-3 foi pesada separadamente e transferida para o balão com 20 mL de clorofórmio P.A, método utilizado para cada diferente concentração de BZ-3. Com o auxílio de um evaporador rotativo sob temperatura de 40 °C e rotação por 2 horas, o balão sob inclinação formou o filme lipídico em sua parede. Após 24 horas no dessecador a vácuo, foram adicionadas algumas pérolas de vidro e 25 mL de tampão TRIS pH 6,8 ocorrendo a hidratação do filme fosfolipídico. O filme foi

desprendido utilizando agitador de tubos, e deixado em repouso por 48 a 96 horas sob refrigeração a 4 °C (SANTOS, 2007).

As suspensões lipossomais foram extrudadas sob pressão, utilizando uma seringa acoplada a um suporte contendo uma membrana de policarbonato com poros de 0,4 µm e outro de 0,2 µm, com o intuito de se obter vesículas de mesmo tamanho. Após extrusão a solução lipossomal foi passada em uma coluna PD-10 contendo Sephadex[®] G-50, assim o material que não estava incorporado no lipossoma ficou retido na coluna, e a fração que passou pela coluna foi recolhida para análise (SANTOS, 2007).

Para calcular a porcentagem de BZ-3 incorporado nas frações da suspensão lipossomal primeiramente foi construída uma curva padrão para a BZ-3. Após obter as amostras recolhidas da coluna, foi calculada a diluição das amostras para obter soluções com concentrações próximas a do ponto central da curva-padrão, tomando como base a massa de filtro inicialmente pesada para o preparo do lipossoma. Utilizando espectrofotômetro foi realizada a leitura dos valores de absorbância determinados no λ máx característico do filtro solar. Através da equação da reta obtida da curva-padrão, a concentração do filtro solar em cada fração foi determinada (SANTOS, 2007).

Segundo SANTOS (2007) o melhor método de incorporação foi o de hidratação de filme fosfolipídico com 96h de hidratação e 7,0 mM de BZ-3, na qual houve perda de 10% de BZ-3 comparada com a quantidade inicial, após passagem pela coluna e também houve perda de 15% dos fosfolipídios. A preparação dos lipossomas e os ensaios foram realizados em triplicata. Comparando resultados entre o gel com a BZ-3 e o filtro *p*-Metoxicinamato de octila e à formulação contendo os filtros e os fosfolipídios dispersos, estes obtiveram resultados semelhantes enquanto que a formulação contendo apenas os filtros, não foi tão eficiente, por apresentarem degradação dos filtros durante o armazenamento.

A figura 29 representa a micrografia eletrônica dos lipossomas com BZ-3 a 7,0mM, após coluna G-50 com um aumento de 80000x, já a figura 30 representa a micrografia eletrônica com aumento de 25000x, obtidos por SANTOS (2007).

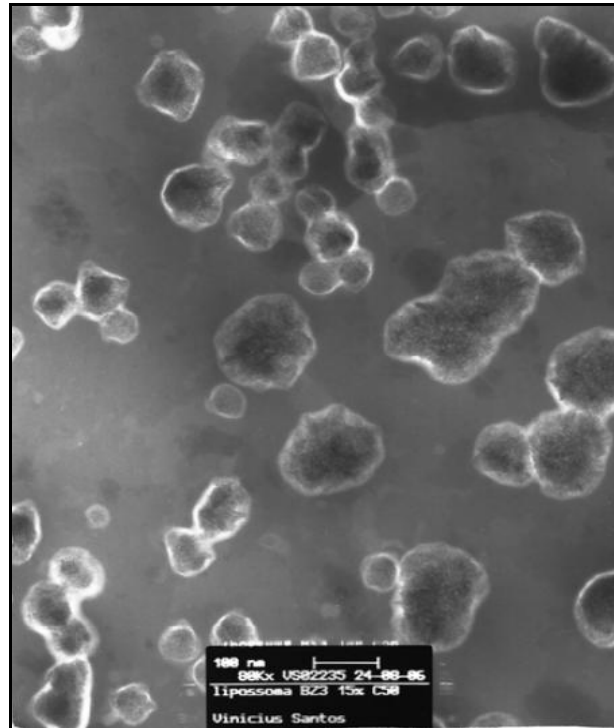


FIGURA 29: Micrografia eletrônica dos lipossomas com BZ-3 a 7,0mM - fração após coluna G-50. (Aumento 80000x) (In: SANTOS, 2007, p. 102).

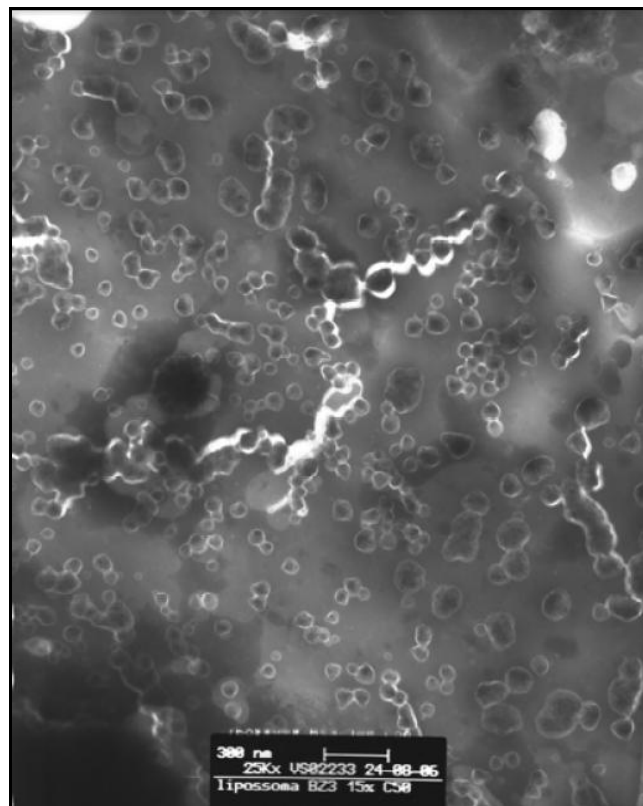


FIGURA 30: Micrografia eletrônica dos lipossomas com BZ-3 a 7,0mM - fração após coluna G-50. (Aumento 25000x) (In: SANTOS, 2007, p. 103).

9. APLICAÇÃO NO ENSINO MÉDIO

O ensino tradicional vem sofrendo várias críticas relacionadas com a ação passiva do aprendiz onde frequentemente é tratado como ouvinte das informações expostas pelo professor, e não existindo relação entre o que o aluno já sabe e aquilo que ele está aprendendo, a aprendizagem não é significativa (GUIMARÃES, 2009).

Nos anos 60 do século XX, teve impulso o incentivo para o ensino de ciências utilizando a experimentação, quando realizada a experimentação didática, concepções que caracterizam o empirismo e o indutivismo continuam a serem privilegiados, neste método os alunos não conseguem fazer relação entre teoria e prática (BARATIERI et al., 2008). Porém se utilizado novos métodos, com a experimentação é possível criarmos problemas reais permitindo com que os alunos criem questionamentos de investigação (GUIMARÃES, 2009).

Diversas funções podem ser desenvolvidas utilizando a experimentação na escola, por exemplo, desenvolver atividades práticas, princípios podem ser ilustrados, hipóteses testadas ou utilizado como investigação, essa última função faz com que o aluno aprenda mais (GUIMARÃES, 2009). Conteúdos conceituais, procedimentais e atitudinais podem ser combinados com pequenas pesquisas, quando é utilizado o ensino por investigação. As três categorias de conteúdos procedimentais que podem ser desenvolvidas pelo aluno através do ensino por investigação são as habilidades de investigar, manipular e comunicar (FERREIRA; HARTWING; OLIVEIRA, 2010).

Portanto, com a necessidade de despertar no aluno o interesse pela investigação, é sugerido um experimento que possibilita mostrar aos alunos do ensino médio, como o protetor solar pode agir sobre nossa pele protegendo-a dos raios nocivos UV. Pois acredito que uma aula de química feita através de experimentos e embasamento teórico, pode se tornar interessante para o aluno já que não é algo tão convencional em uma sala de aula, e o assunto protetor solar está relacionado com o cotidiano do aluno.

9.1 PROTETOR SOLAR E SEU EFEITO EM TINTAS FLUORESCENTES

Um experimento sugerido para ser realizado no ensino médio mostra aos alunos o fenômeno da fluorescência, e a ação dos protetores solares em absorver as radiações UV. O experimento é baseado na experiência intitulada “iluminando a fluorescência: protetor solar” feito por Alfredo Mateus (2012).

Os materiais utilizados para realizar este experimento são tinta fluorescente em spray, cartolina branca, protetor solar, lâmpada de luz negra (ultravioleta) e uma luminária. As etapas do experimento explicado a seguir estão exemplificadas pela figura 31.

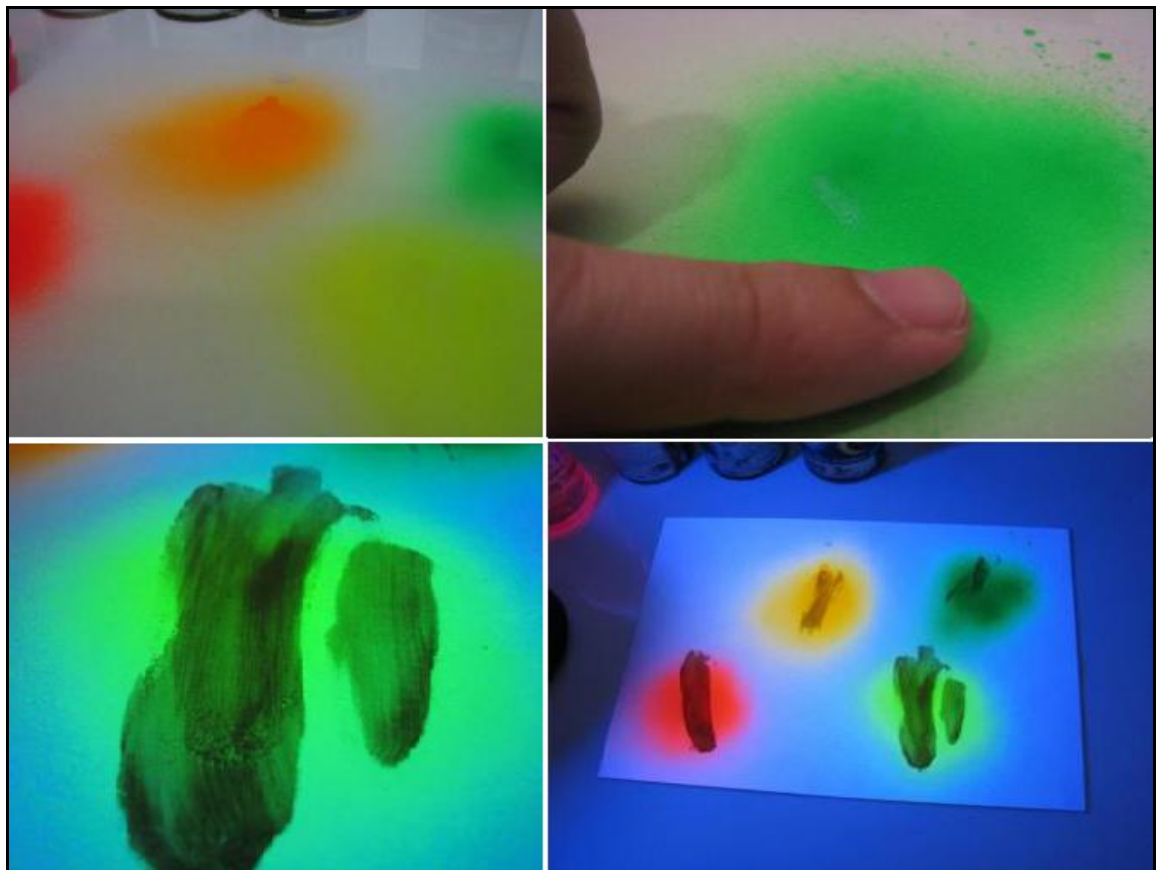


FIGURA 31: Etapas da experiência que ilustra o poder de absorção dos protetores solares referente às radiações UV (In: MATEUS, 2012, p. 2-3).

Primeiramente é aplicada a tinta fluorescente sobre a cartolina branca. As tintas

utilizadas podem ser de diversas cores deixando o experimento mais interessante. Após a aplicação da tinta, com luz normal os alunos observarão a tinta fluorescente sobre a cartolina, depois com a sala escura a mesma cartolina será iluminada com a luz negra (UV) e após observação, a luz é acesa sendo possível comparar as diferenças de um meio para outro. Nesta etapa o professor pode explicar para os alunos o fenômeno da fluorescência que foi observado.

A fluorescência ocorre quando o elétron de uma molécula ou pigmento absorve a energia de um fóton que incide sobre a molécula. Após absorver a energia do fóton, o elétron sai de seu estado fundamental sendo elevado para outra região orbital chamado de estado excitado. O estado excitado é instável comparado ao estado fundamental. Portanto os elétrons excitados retornam para seu estado fundamental após a perda de energia, no comprimento de onda da radiação visível, caracterizando a fluorescência (NERY; FERNANDEZ, 2004; SARTORI; LORETO, 2009). O fenômeno da fluorescência só é visível enquanto a fonte de energia estiver ligada, e a multiplicidade de spin no estado fundamental e excitado é a mesma (NERY; FERNANDEZ, 2004). O diagrama do processo de fluorescência está representado na figura 32.

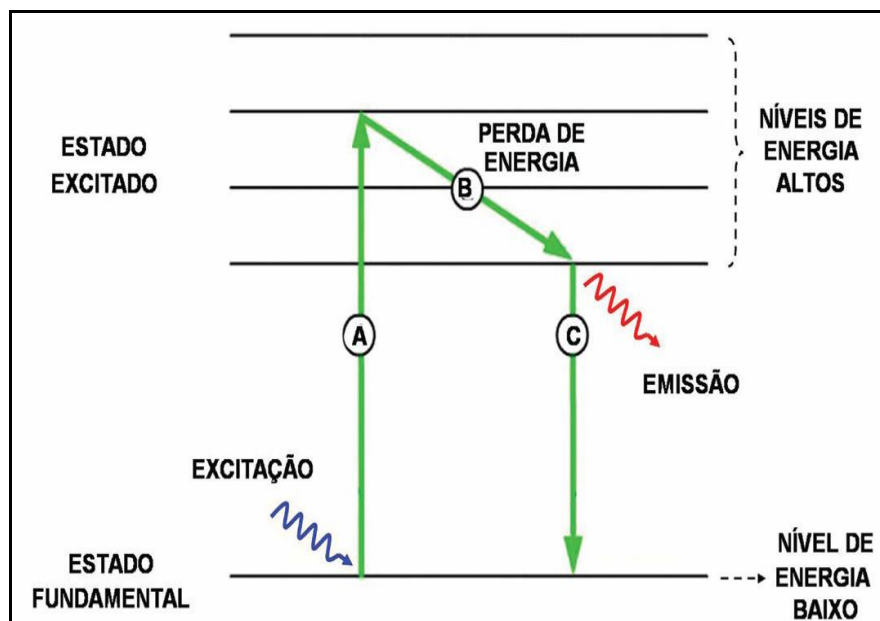


FIGURA 32: Diagrama do processo de fluorescência (In: SARTORI; LORETO, 2009, p. 150).

Na fase A tem-se o processo de excitação realizada por um fóton com energia específica. Na fase B, ocorre o início da perda de energia num processo intermediário, e através da fase final C acontece a dissipação energética emitindo radiação visível onde o elétron retorna para seu estado fundamental (SARTORI; LORETO, 2009).

Na segunda etapa do experimento é aplicada certa quantidade do protetor solar sobre a tinta fluorescente, de preferência a quantidade do produto que é considerada eficaz, ou seja, $2,0 \text{ mg/cm}^2$ (MONTEIRO, 2008), onde essa informação é interessante em ser dita aos alunos. Com a sala escura ilumina-se a cartolina com luz negra, sendo possível observar que nos locais onde foi aplicado o protetor não houve fluorescência.

Deve-se explicar aos alunos que isso ocorre, pois os protetores solares apresentam substâncias denominadas filtros solares que são capazes de absorver as radiações UV (VINHAL, 2012). Absorvendo a radiação UV, esta não é capaz de atingir a tinta e causar a fluorescência (MATEUS, 2012).

A partir do momento que é explicado esta propriedade dos filtros solares podendo ser de absorção, reflexão ou dispersão, realizada por substâncias orgânicas ou inorgânicas (SCHALKA; REIS, 2011), o professor pode trabalhar com os alunos a caracterização das radiações UV que são subdivididas em UVA, UVB e UVC (GUARATINI, 2008), como também seus efeitos sobre nossa pele.

Com relação aos efeitos ocorrem manchas e perda da elasticidade, descamação, perda de água e ressecamento da pele, queimaduras solares ou eritema, e o bronzeamento (MONTEIRO, 2008; SANTOS, 2010), que podem estar sendo apresentadas aos alunos. Além destes efeitos temos também o próprio envelhecimento precoce da pele (SANTOS, 2011), e o mais preocupante de todos os efeitos atualmente que é o câncer de pele (VINHAL, 2012). Alguns dados sobre o câncer também podem ser apresentados aos alunos como por exemplo, somente no Brasil, para o ano de 2012, espera-se para o câncer da pele não melanoma 62.680 casos novos entre homens e 71.490 em mulheres. Enquanto para o melanoma sua incidência será menor, cerca de 3.170 casos novos em homens e 3.060 em mulheres (INCA, 2011).

Os alunos podem entender que fazendo a utilização dos protetores solares, eles irão proteger sua pele contra os vários efeitos maléficos causados pelas radiações. Também este assunto acaba sendo repercutido na própria família dos alunos, já que é um costume da população utilizar os protetores solares somente no verão ou quando vão à praia, e não todos os dias, pois em todos os dias teremos as radiações sendo emitidas sobre nossa pele (MONTEIRO; FILHO; SILVA, 2012).

A partir dos protetores solares, é possível o professor fazer uma contextualização com alguns fundamentos de química, como por exemplo, a química orgânica (MACHADO; NASCIMENTO; CALDAS, 2012). MACHADO, NASCIMENTO e CALDAS (2012), realizaram uma pesquisa para saber quais são os filtros ultravioletas orgânicos permitidos no Brasil, onde constataram que existem 30 substâncias orgânicas. Estudaram cada uma das 30 estruturas moleculares dos filtros orgânicos e montaram uma tabela apresentando a quantidade de vezes que cada uma das funções orgânicas foram detectadas (tabela 6).

Aromáticos	30 vezes	Ácidos sulfônicos	04 vezes
Ésteres	13 vezes	Sulfonatos	03 vezes
Éteres	12 vezes	Amínios	02 vezes
Alcenos	11 vezes	Cicloalcanos	02 vezes
Álcoois	11 vezes	Siloxanos	02 vezes
Cetonas	11 vezes	Ácidos carboxílicos	01 vez
Aminas	09 vezes	Amidas	01 vez
Heterociclos	08 vezes	Nitrilas	01 vez
Biciclos	05 vezes	Sulfatos	01 vez

TABELA 6: Funções orgânicas e número de ocorrência nos 30 filtros orgânicos (In: MACHADO; NASCIMENTO; CALDAS, 2012, p. 1).

Observando a tabela 6 podemos concluir que existem várias funções orgânicas nos protetores solares, e como pode ser visto o grupo de aromáticos estão presentes com maior frequência, e por esse motivo pode ser discutido com os alunos a importância desse grupo no processo de absorção das radiações realizadas pelos filtros. Os bicíclios e siloxanos não são comumente abordados em sala de aula, e neste caso já poderiam ser incluídos nesta aula. Nomenclatura, mecanismo de ação e utilização correta dos fotoprotetores também podem estar sendo trabalhados. Podendo o ensino de química orgânica e suas funções serem ensinados de uma maneira promissora utilizando os protetores solares (MACHADO; NASCIMENTO; CALDAS, 2012).

Portanto a partir de um simples experimento consegue-se abranger vários conteúdos de química desde o fenômeno da fluorescência à química orgânica, e conscientizar os alunos da importância da utilização dos protetores solares, utilizando esta substância tão importante para a proteção de nossa pele contra vários efeitos nocivos causados pelas radiações UV. Sendo que este assunto certamente está relacionado com o cotidiano do aluno, se tornando de mais fácil entendimento e despertando a curiosidade no aluno em querer aprender mais e entender o funcionamento de algo que o proteja.

10. CONCLUSÃO

Através deste estudo pode-se concluir que a radiação solar pode acarretar sérios problemas de saúde ao ser humano, porém se utilizada de maneira correta os efeitos são benéficos. Por isso atualmente com o aumento do buraco da camada de ozônio, tornou-se indispensável a utilização do protetor solar. Estes produtos estão evoluindo juntamente com a tecnologia, e vários são os métodos de preparação ou fabricação que estão sendo estudados para melhorar a qualidade destes fotoprotetores.

A benzofenona-3 é um dos filtros químicos mais utilizados no mundo, e o lipossoma é um sistema carreador bastante versátil e que vem apresentando vários resultados positivos na área de cosméticos, portanto a inclusão do filtro nos lipossomas pode ser uma alternativa bastante viável para melhorar a qualidade dos protetores solares.

Existem poucos trabalhos que visam a incorporação da benzofenona-3 em lipossomas, por isso torna-se uma área importante para estudos futuros com o intuito de se obter formulações fotoprotetoras com alto nível de qualidade. Partindo de resultados considerados ideais para incorporação do filtro, como a hidratação de filme fosfolipídico feita por 96 horas sob refrigeração com concentração de 7 mM de BZ-3, sendo aproximadamente 14% de filtro em relação ao total de lipídios.

11. REFERÊNCIAS

BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R.; PEDRIALI, C. A.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v. 86, n. 4, 2011; p.732-742.

BARATIERI, S. M.; BASSO, N. R. S.; BORGES, R. M. R.; FILHO, J. B. R. Opinião dos estudantes sobre a experimentação em química no Ensino Médio. **Experiências em Ensino de Ciências**, v.3(3), 2008, p.19-31.

BARREIROS, A. L. S.; DAVID, J. M. ESTRESSE OXIDATIVO: RELAÇÃO ENTRE GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS E DEFESA DO ORGANISMO. **Química Nova**, v.29, n.1, 2006, p.113-123.

BEHRING, J. L.; LUCAS, M.; MACHADO, C.; BARCELLOS, I. O. **Resumos da 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, Brasil, 2003, p.492-495.

BILLHIMER, W. L. Avaliação de Filtros Solares em Seres Humanos: Proteção Contra a Queimadura Solar. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v.1, n. 3, mai/jun, 1989, p. 41-48.

BONATTO, Diego. **A família PSO₂/SNM1 e suas possíveis funções na reparação de DNA e na manutenção genômica de eucariotos**. 2005. 251p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

BRAGA, Raquel Rennó. **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA DETERMINAÇÃO DE ALANTOINA EM LIPOSSOMAS E FORMULAÇÕES TÓPICAS**. 2010. 137p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

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, Julho, 2011, p. 10.

CHORILLI, M.; RIMÉRIO, T. C.; OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M.V. Estudo da Estabilidade de Lipossomas Compostos de Fosfatidilcolina de Soja e Fosfatidilcolina de Soja Hidrogenada Adicionados ou Não de Colesterol por Método Turbidimétrico. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, 2007, p. 31-37.

CURSINO, Ana Cristina Trindade. **Compostos lamelares intercalados com ânios possuindo função de proteção solar**. 2010. 106p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2010.

DE PAOLA, M. V. R. V.; RIBEIRO, M. E. Interação entre filtros solares. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v.10, set/out, 1998, p. 40-50.

DOMLOGE, N.; BAUZA, E.; CUCUMEL, K.; PEYRONEL, D.; FARRA, C. D. Extrato de artêmia: em busca de proteção solar mais ampla. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 14, n. 3, mai/jun, 2002, p. 60-67.

FERREIRA, L. H.; HARTWIG, D. R.; OLIVEIRA, R. C. Ensino Experimental de Química: Uma Abordagem Investigativa Contextualizada. **Química Nova na Escola**, v.32, n.2, maio, 2010, p.101-106.

FILHO, R. C. R. Camada de Ozônio dá Nobel. **Química Nova na Escola**, n.2, novembro, 1995, p.10-11.

FLOR, J; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores Solares. **Química Nova**, v.30, n.1, 2007, p.153-158.

FONSECA, Y. M. **Avaliação da atividade fotoquimiopreventiva do extrato de calêndula**. 2010. 46p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

GARCIA, S. **Lipossomas com filtro solar: preparação e controle de qualidade**. 1998. 161p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

GUARATINI, Thais. **Antioxidantes de Mrcocalgas Marinhas: Caracterização Química e Atividade *in vitro***. 2008. 152p. Tese (Doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

GUIMARÃES, Cleidson Carneiro. Experimentação no Ensino de Química: Caminhos e descaminhos rumo à aprendizagem significativa. **Química Nova na Escola**, v.31, n.3, agosto, 2009, p.198-202.

HENRIQUES, B. G. **Desenvolvimento e avaliação de preparações lipossomais contendo filtros solares sólidos UVA e UVB**. 2008. 174p. Dissertação (MESTRADO) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

HENS, G. A.; ROMERO, F. J. M. Analytical methods for the control of liposomal delivery systems. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 25, n. 2, 2006, p. 167-178.

INCA. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. **Ministério da Saúde**, Rio de Janeiro, 2011, p. 118.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H.W. Photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, 2005, p.937-958.

LEEuw, J.; VIJLDER, HC.; BJERRING, P.; NEUMANN, H. Liposomes in Dermatology Today. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, 2009, p. 505-516.

MACHADO, J. K. F. B.; MARÇAL, A. L.; LIMA, O. J.; CIUFFI, K. J.; NASSAR, E. J.; CALEFI, P. S. Materiais Híbridos Orgânicos-Inorgânicos (ORMOSIL) Obtidos por SOL-GEL com Potencial uso como Filtro Solar. **Química Nova**, v. 34, n. 6, 2011, p. 945-949.

MANSUR J.S.; BREDER, M.N.R.; MANSUR, M.C.A., *et al.* Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.61, n.4, 1986, p. 121-124.

MASSON, P.; SCOTTI, L. Fotoproteção: Um desafio para a cosmetologia. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 15, n.4, jul/ago, 2003, p. 42-53.

MATEUS, Alfredo. **Iluminando a Fluorescência: Protetor Solar**. Disponível em: <<http://www.pontociencia.org.br/experimentos-interna.php?experimento=827&ILUMINANDO+A+FLUORESCENCIA+PROTETOR+SOLAR>>. Acesso em: 11 de agosto. 2012.

MATHEUS, L. G. M.; KUREBAYASHI, A. K. **Fotoproteção - A Radiação Ultravioleta e sua Influência na Pele e Cabelos**, 1ª edição. São Paulo: Tecnopress, 2002.

MENDES, D. A. G. B. **Participação do óxido nítrico no fenômeno de hiperproliferação da epiderme em camundongos**. 2009. 79p. Dissertação (MESTRADO) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

MERTINS, O. **Desenvolvimento e caracterização de nanovesículas lipossômicas compostas de fosfatidilcolina da lecitina de soja e quitosana.** 2004. 78p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2004.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **An Bras Dermatol**, v.84, 2009, p.263-269.

MONTEIRO, M. S. **Filtros Solares em Nanocosméticos: Desenvolvimento e Avaliação da Segurança e Eficácia.** 2008. 164p. Dissertação (MESTRADO) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

MORAIS, L. F.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Estudo da Incorporação da Benzofenona em Lipossomas Visando Aplicação em Filtro Solar. In: Congresso interno de iniciação científica da Unicamp, 17, 2009, Campinas, Brasil. **Resumos.** Campinas: Unicamp, 2009.

MUNDSTOCK, M. H.; FRASSON, A. P. Z. Avaliação da estabilidade físico-química de bloqueadores solares FPS 30. **Contexto & Saúde**, Rio Grande do Sul, v. 5, n. 8, jan/jun, 2005, p. 57-66.

NASCIMENTO, C. S.; NUNES, L. C. C.; LIMA, A. A. N.; JÚNIOR, S. G.; NETO, P. J. R. Incremento do FPS em formulação de protetor solar utilizando extratos de própolis verde e vermelha. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 4, 2009, p. 334-329.

NASCIMENTO, D. F. **Nanocosméticos em Fotoproteção: Desenvolvimento e Avaliação de Nanopartículas Poliméricas com Filtros Solares.** 2011. 154p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

NERY, A. L. P.; FERNANDEZ, C. Fluorescência e Estrutura Atômica: Experimentos Simples para Abordar o Tema. **Química Nova na Escola**, n.19, maio, 2004, p.39-42.

NETO, Bento Pereira da Costa. **Desenvolvimento de sistemas micro e nanoestruturados de quitosana/MDI para aplicações cosméticas**. 2009. 124p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.

NEW, R. R. C. **Liposomes: a practical approach**. Oxford: Oxford University, 1997.

OLIVEIRA, D. A. G. C.; DUTRA, E. A.; SANTORO, M. I. R. M.; HACKMANN, E. R. M. K. Protetores Solares, Radiações e Pele. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 16, n. 2, mar/abril, 2004, p. 68-72.

OKUNO, E.; VILELA, M. A. C. **Radiação Ultravioleta: Características e efeitos**, 1ª edição. São Paulo: Livraria da Física, 2005.

OSTERWALDER, U.; LUTHER, H.; HERZOG, B. Novo protetor UVA. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 12, jul/ago, 2000, p. 52-59.

PAESE, K. **Desenvolvimento tecnológico, estudo da Fotoestabilidade e Avaliação da Permeação Cutânea in vitro da Benzofenona-3 a partir de Nanocápsulas Poliméricas Incorporadas em Diferentes Veículos Semi-sólidos**. 2008. 213p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2008.

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-pmethoxycinnamate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, 2002, p.37-45.

RAI, R.; SRINIVAS, C.R. Photoprotection. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v.73, mar/abril, 2007, p. 73-79.

RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M. A. Fotoproteção. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 14, n. 6, nov/dez, 2002, p. 88-95

REVERS, L. F. **Caracterização molecular dos genes PSO2 e PSO4 de *Saccharomyces cerevisiae* envolvidos na reparação do DNA: análise funcional e identificação de interações proteína-proteína.** 2003. 132p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

ROGGIA, I. **Avaliação da Estabilidade, Liberação e Permeação Cutânea de Nanocápsulas contendo Benzofenona-3.** 2009. 134p. Dissertação (Mestrado) – Centro Universitário Francisco de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2009.

SALGADO, C.; GALANTE, M. C.; LEONARDI, G. R. Filtros Solares: Mecanismo de ação e metodologias em preparações magistrais. **International Journal of Pharmaceutical Compounding (Edição Brasileira)**, v. 6, n. 4, jul/ago, 2004, p. 224-226.

SANTOS, N. C.; CASTANHO, M. A. R. B. Lipossomas: A Bala Mágica Acertou? **Química Nova**, v. 25, n. 6b, 2002, p. 1181-1185.

SANTOS, J. C. **RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA: ESTUDO DOS ÍNDICES DE RADIAÇÃO, CONHECIMENTO E PRÁTICA DE PREVENÇÃO A EXPOSIÇÃO NA REGIÃO ILHÉUS/ITABUNA-BAHIA.** 2010. 141p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, 2010.

SANTOS, J. L. M. **Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo.** 2011. 71p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

SANTOS, Vinícius Machado. **Preparação de Filtros Solares em Nanosistema Visando à Maior Ação Protetora**. 2007. 126p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

SARTORI, P. H. S.; LORETO, E. L. S. Medidor de Fluorescência Caseiro. **Química Nova na Escola**, v.31, n.2, maio, 2009, p.150-154.

SARTORI, L. R.; LOPES, N. P.; GUARATINI, T. A Química no Cuidado da Pele. **Coleção Química no Cotidiano**, São Paulo, v.5, 2011, p.87.

SCHALKA, S. **Influência da quantidade aplicada de protetores solares no Fator de Proteção Solar (FPS): Avaliação de dois protetores solares com os mesmos ingredientes em diferentes concentrações**. 2009. 152p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. **An Bras Dermatol**, v.86, 2011, p.507-515.

SCHAPPO, M. G.; BRICK, E. M.; BARCELLOS, A. B. **Das Lâmpadas Incandescentes às Lâmpadas Fluorescentes**. Disponível em: <http://www.ced.ufsc.br/men5185/trabalhos/63_lampadas/incand/funciona03.htm>. Acesso em: 13 jul. 2012.

SGARBI, F. C.; CARMO, E. D.; ROSA, L. E. B. Radiação Ultravioleta e Carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v.16, jul/dez, 2007, p. 245-250.

SHAATH, N.A. Evolution of moderns sunscreen Chemicals. In: LOWE, N. J.; SHAATH, M. A.; PATHAK, M. A. Sunscreens Development, Evaluation, and Regulatory Aspects. New York: **Marcel Dekker**, 1997, p. 589-600.

SHING, M. V.; GOMES, J. P.; GUIMARÃES, P. R.; BARANHUK, B. F. Estabilidade de Emulsões Magistrais com FPS. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 18, n.5, set/out, 2006, p.66-71.

SILVA, A. A. MEDIDAS DE RADIAÇÃO SOLAR ULTRAVIOLETA EM BELO HORIZONTE E SAÚDE PÚBLICA. **Revista Brasileira de Geofísica**, São Paulo, v. 26, n.4, novembro, 2008, p.417-425.

SILVA, C. F. **TESTES PARA AVALIAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR DE PRODUTOS COSMÉTICOS FOTOPROTETORES**. 2007. 44p. Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

SILVA, C. S. **FOTOPROTEÇÃO: UM CUIDADO PARA TODOS OS TIPOS DE PELE**. 2009. 35p. Monografia (Especialização) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2009.

SILVA, T. J. **EFEITOS DA RADIAÇÃO UV NA PELE HUMANA**. 2010. 46p. Trabalho de Conclusão de Curso - Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, Assis, 2010.

SIQUERIA, N. M. **Desenvolvimento Tecnológico e Avaliação da Penetração Cutânea de Benzofenona-3 a partir de Nanocápsulas revestidas com Quitosana**. 2008. 45p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2008.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5. ed. Bookman, 2002.

SONG, C. K.; JUNG, S. H.; KIM, D.; JEONG, K. S.; SHIN, B. C.; SEONG, H. Disaccharide-modified liposomes and their in vitro intracellular uptake. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 380, 2009, p.161-169.

STRÖHER, A.; ARMIJO, C. J. V.; RAFFIN, R. P. Nanocosméticos: Conceitos, Vantagens e Aplicações. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 22, n.5, set/out, 2010, p.54-60.

TOLOTTI, Michele Fabricia. **Protetores solares à base de filtros inorgânicos: desenvolvimento e caracterização**. 2012. 124p. Dissertação (MESTRADO) - Universidade Estadual do Centro Oeste, Guarapuava, 2012.

TRAN, C. A new model using liposomes that allow to distinguish between absorption and oxidative properties of sunscreens. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 75, n. 1, 2002, p. 1-5.

VINHAL, Daniela Cristina. **Planejamento, síntese, caracterização e avaliação de um novo composto candidato a protótipo de fotoprotetor**. 2012. 133p. Dissertação (MESTRADO) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

WEBBER, C.; RIBEIRO, M. C.; VELÁSQUEZ, C. J. A. Nova abordagem contra os efeitos UV. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v.17, n.6, nov/dez, 2005, p.76-80.

WOLF, P.; COX, P.; YAROSH, D. B.; KRIPKE, M. L. Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet-induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n. 2, February, 1995, p. 287-291.

ZORZI, Giovanni Konat. **Nanoemulsões contendo solução extrativa de *Achyrocline satureioides*: formulação, permeação cutânea e atividade antioxidante**. 2007. 100p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2007.