

Sofia Maria Morais Carvalho Grancho Teixeira

Veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Sofia Maria Morais Carvalho Grancho Teixeira

Veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção

Orientador: Professor Doutor Delfim Santos

Autor: Sofia Maria Morais Carvalho Grancho Teixeira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte integrante dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Proteger a pele da radiação solar é uma medida indispensável para a Saúde Pública.

No longo espectro de radiação solar, destaca-se a faixa correspondente à radiação Ultravioleta (UV), que se subdivide em UVA, UVB e UVC, responsável por causar efeitos nocivos e benéficos na pele. Contudo, só as radiações UVA e UVB penetram na epiderme e derme, provocando consequências biológicas que variam desde o eritema solar, bronzeamento, fotossensibilização cutânea ao fotoenvelhecimento e à fotocarcinogênese. A principal consequência dá-se ao nível da estrutura do DNA, que resulta em mutações, particularmente em neoplasias cutâneas no Homem.

Com a consciencialização da população para o aumento da incidência do melanoma cutâneo, a fotoproteção torna-se uma medida imprescindível, quando ocorre exposição à radiação UV. Todavia, a simples utilização de protetores solares não garante uma proteção total. A pele e a atmosfera são fotoprotetores naturais. No entanto, para que haja uma fotoproteção mais eficaz deve ser evitada a exposição solar excessiva e quando a radiação tem mais intensidade, pelo que, deve ser promovida a utilização de vestuário adequado, combinado com a aplicação tópica de protetores solares.

A utilização de protetores solares é a estratégia chave da fotoproteção. Daí, este trabalho abordar os vários filtros solares orgânicos e inorgânicos disponíveis atualmente, descrevendo as suas características, mecanismo de ação e determinação do fator de proteção solar (SPF), de forma a avaliar a eficácia dos mesmos. A escolha correta do veículo utilizado para a formulação final fotoprotetora, bem como os demais constituintes, é tão importante como a preferência do filtro solar a utilizar, pois contribui para a eficácia global da formulação, para um nível efetivo de SPF e melhor aceitação cosmética por parte do consumidor.

Devido à foto-instabilidade e efeitos adversos provocados por alguns dos filtros solares atuais, são adicionalmente descritas novas abordagens tecnológicas, para veicular filtros solares, que permitam aumentar a fotoproteção face à radiação UV.

A pesquisa sobre novos protetores solares decorre em várias frentes, com tendência particular na área da nanotecnologia. A procura de novas moléculas e o estudo de soluções tecnológicas apropriadas para a produção de protetores solares mais eficientes, são uma realidade premente e atual.

Abstract

To protect the skin from solar radiation is a crucial measure of Public Health. In the long spectrum of solar UVA, UVB and UVC radiation, we emphasize the range corresponding to radiation Ultraviolet (UV), which is subdivided into UVA, UVB and UVC, responsible for causing both harmful and beneficial effects on the skin. However, only UVA and UVB penetrate the epidermis and dermis, causing biological consequences ranging from sunburn (Erythema), tanning, photosensitization and photoaging to photocarcinogenesis. The major consequence occurs at the level of the DNA structure, which results in mutations, chiefly skin neoplasms in humans.

Regarding the increasing incidence of skin melanoma, photoprotection becomes an indispensable precaution, whenever exposure to UV radiation occurs. However, the mere use of sunscreens does not guarantee full protection. The skin and the atmosphere are natural sunscreens. Nevertheless, for a more effective photoprotection, excessive solar exposure should be avoided when radiation has greater intensity and consequently the use of appropriate clothing should be promoted, combined with topical application of sunscreens.

The use of sunscreens is the key strategy of photoprotection. Therefore, this paper addresses the various organic and inorganic sunscreens available today describing characteristics, mode of action and measuring the sun protection factor (SPF) in order to assess their effectiveness. The correct choice of vehicle used for the final formulation of a sunscreen product, as well as other ingredients, is as important as the choice of filters to use, because it contributes to the overall efficiency of the formulation for an effective level of SPF and the best cosmetic acceptance by the consumer.

Due to the photo-instability and adverse effects caused by some of the current sunscreens, further new technological approaches for sunscreens vehicles, which improve the photoprotection against UV radiation, are described.

Research on new sunscreens takes place in several fronts with special emphasis in the area of nanotechnology. The search for new molecules and the study of suitable technological solutions to produce more effective sunscreens, are a pressing and current reality.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Delfim Santos, pelo tempo disponibilizado, orientação científica prestada e conhecimentos transmitidos, na elaboração deste trabalho, fica aqui o meu sincero muito obrigado. A sua ajuda prestimosa, foi um importante contributo, para a melhoria qualitativa deste trabalho.

Agradeço também às minhas colegas de curso, por todo o apoio na realização deste trabalho e por todos os momentos inesquecíveis que passamos juntas.

Aos meus amigos, que me acompanharam ao longo destes anos e por toda a amizade e força que me prestaram, nos momentos mais difíceis da realização do mesmo, deixo o meu agradecimento.

O meu especial obrigado à minha família, principalmente aos meus avós, à minha tia Hália e ao meu irmão, por todo o apoio, confiança e amizade que reservaram em todo o meu percurso académico.

O meu maior agradecimento vai sem dúvida, para os meus pais, que tornaram possível a conclusão do meu curso e me apoiaram incondicionalmente, com toda a paciência e empenho. Ainda disponho do meu obrigado pelo amor e amizade, que sempre me dedicaram e por toda a confiança que depositaram em mim!

Índice Geral

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	iv
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	viii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	ix
Introdução.....	1
I. A pele – considerações gerais	2
1. Estrutura da pele	3
i - Epiderme	3
ii - Derme	4
iii - Hipoderme	5
II. Radiação solar	6
1. Radiação UVA	7
2. Radiação UVB	7
3. Radiação UVC	8
4. Fatores ambientais que influenciam a intensidade da radiação UV.....	8
5. Interação da radiação com a pele humana.....	9
6. Efeitos nocivos da radiação UV	11
i. Efeitos a curto prazo	11
ii. Efeitos a longo prazo	13
7. Efeitos benéficos da radiação UV	17
III. Fotoproteção.....	18
1. Fatores naturais de proteção da pele contra a radiação.....	18
i. Espessamento da pele	18
ii. Melaninas	19
iii. Fototipos de pele.....	19
iv. Bronzeamento.....	21
v. Acido urocânico (UCA).....	22
2. Fotoproteção externa.....	22

IV.	Protetores solares	23
1.	Classificação das famílias químicas dos filtros solares orgânicos	26
1.1.	Agentes orgânicos dos filtros UVA	26
i.	Benzofenonas.....	26
ii.	Antranilatos	27
iii.	Dibenzoilmetanos e derivados.....	27
iv.	Mexoryl SX	28
1.2.	Agentes orgânicos dos filtros UVB.....	29
i.	PABA e derivados	29
ii.	Cinamatos	31
iii.	Salicilatos	32
iv.	Octocrileno	33
v.	Ensulizol	33
vi.	Derivados da cânfora.....	34
1.3.	Filtros orgânicos de amplo espectro.....	34
i.	Mexoryl XL	35
ii.	Tinosorb S	35
iii.	Tinosorb M	36
2.	Caracterização dos filtros inorgânicos	40
i.	Óxido de zinco (ZnO) e Dióxido de titânio (TiO ₂).....	40
ii.	Geomateriais.....	43
3.	Efeitos biológicos da ação dos filtros solares	44
4.	Fator de proteção solar (SPF).....	45
5.	Eficácia dos protetores solares	50
V.	Desenvolvimento tecnológico de formulações contendo filtros solares	53
1.	Principais veículos utilizados.....	53
i.	Emulsões.....	53
ii.	Geles	55
iii.	Sticks	56
iv.	Spray.....	56
v.	Óleos.....	56
2.	Aditivos.....	57
VI.	Metodologias para veiculação dos filtros solares	59

1 - Micropartículas	60
i. Microencapsulação	60
2 - Sistemas coloidais.....	60
i. Lipossomas	61
ii. Nanopartículas	61
iii. Lipoesferas.....	63
iv. Ciclodextrinas.....	65
3 - Filtros UV nanométricos.....	65
4 - Enhancers ou boosters.....	66
i. Sunspheres	66
ii. Silicones	68
Conclusão	70
Bibliografia.....	72
Anexos.....	80

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele	2
Figura 2 - Ilustração das camadas da epiderme	3
Figura 3 - Espectro eletromagnético	7
Figura 4 - Capacidade de penetração dos raios solares na pele.....	9
Figura 5 - Eritema solar.....	12
Figura 6 - O primeiro caso (1) mostra uma fotodermatose nos membros superiores (ampliada), enquanto o segundo caso (2), evidência uma fotodermatose medicamentosa	13
Figura 7 – Carcinoma basocelular	15
Figura 8 - Carcinoma espinocelular	15
Figura 9 - Queratose actínica na frente	16
Figura 10 - Desenvolvimento do melanoma cutâneo	16
Figura 11 - Estrutura geral dos filtros orgânicos	24
Figura 12 - Representação esquemática do tautomerismo <i>ceto-enol</i> do 4-isopropildibenzoilmetano	27
Figura 13 - Demonstração da aplicação de um protetor solar de Dióxido de titânio (lado direito), onde é possível de observar a camada espessa e o aspeto branco, comparativamente ao Óxido zinco (lado esquerdo), ambos aplicados com uma quantidade de 2mg/cm ²	41
Figura 14 - Representação esquemática da quantidade de filtro solar aplicado na pele, para permitir proteção até à camada basal epidérmica.	51
Figura 15 - Refração da luz através Sunspheres.....	67

Índice de Tabelas

Tabela 1- Alterações morfológicas cutâneas observadas no envelhecimento intrínseco, comparando com os efeitos resultantes do fotoenvelhecimento	14
Tabela 2- Fototipos de pele	20
Tabela 3 - Lista de filtros orgânicos e inorgânicos, incluídos nos fotoprotetores e autorizados pelas agências regulamentadoras da Austrália, União Europeia (EU) e Estados Unidos América (EUA).....	37
Tabela 4 - Principal característica do método <i>Internacional Sun Protection Factor Method</i> (ISPF), método padrão na Comunidade Europeia.....	46
Tabela 5- Categorias de proteção recomendadas pela Comissão Europeia.....	49
Tabela 6 - Veículos cosméticos utilizados nos protetores solares e o seu comportamento na pele	57

Lista de abreviaturas e símbolos

7-DHC- 7-dihidrocolesterol

AINES´s- Anti-inflamatórios não esteroides

BCC- Carcinoma basocelular

BMDBM- Butilmetoxidibenzoilmetano

CPD- Dímeros de ciclobutano pirimidina (“Cyclobutane Pyrimidine Dimer”)

CEC- Carcinoma espinocelular

COLIPA- Associação Europeia da Indústria dos Cosméticos, Higiene Pessoal e Perfumaria (“*Comité de Liaison des Associations Européennes de Industrie et la Parfumerie*”)

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

EUA- Estados Unidos da America

FDA- *Food and Drug Administration*

INCI- Nomenclatura Química Internacional dos Nomes dos Ingredientes Cosméticos (“*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*”)

IPF- Fator de proteção imune (“Imune Protection Factor”)

IPD - Pigmento imediato de escurecimento (“Immediate Pigment Darkening”)

ISPF- Método Internacional do Fator de Proteção Solar (“*Internacional Sun Protection Factor Method*”)

IV- Infravermelho

LMS- Microparticulas Lípidicas (“Lipid Microparticles”)

MED- Dose mínima eritematosa (“Minimal Erythematol Dose”)

MPD- Pigmento de escurecimento observável (“Minimal Pigmenting Dose”)

NLCs - Vetores lipídicos nanoestruturados (“Nanostructured Lipid Carriers”)

nm- Nanómetros

NPs- Nanopartículas

OCR- Octocrileno

OMC- 4-metoxicinamato de octilo

OTC’s- Medicamentos de venda livre (“ over-the-counter”)

PABA- Ácido ρ -aminobenzóico

PPD- Pigmento de escurecimento persistente (“Persistent Pigment Darkening”)

RI- Índice de refração (“Refractive Index”)

ROS- Espécies reativas de oxigénio (“Reactive Oxygen Species”)

RUV- Radiação Ultravioleta

SLNPs- Nanopartículas lipídicas sólidas (“ Solid Lipid Nanoparticles”)

SPF- Fator de proteção solar (“Sun Protection Factor”)

TiO₂- Dióxido de titânio

UCA- Ácido urocânico (“urocanic acid”)

UE- União Europeia

UPF- Fator de proteção UV (“UV Protection Factor”)

UV- Ultravioleta (“Ultravioleta”)

UVA-PF- Fator de proteção UVA (“UVA Protection Factor”)

UVA- Ultravioleta A

UVB- Ultravioleta B

UVC- Ultravioleta C

VIS- Luz visível

ZnO- Óxido de zinco

λ - Comprimento de onda

λ_c - Comprimento de onda crítico

μm - Micrómetro

Introdução

O presente trabalho de revisão bibliográfica, tem por objeto de estudo a veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção. A escolha deste tema deveu-se à minha apetência e gosto pessoal pela área da cosmética, associada ao facto de esta abranger e interligar conceitos e conhecimentos vários, lecionados ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas.

Os objetivos fundamentais da realização deste trabalho foram dissecar de uma forma mais ou menos desenvolvida, áreas que vão desde a constituição à morfologia da pele, abordando a radiação solar e sua interação com a pele, dando ênfase aos danos provocados e a fotoproteção desta. Numa segunda parte, foram apresentados pormenorizadamente os diversos tipos de filtro solares orgânicos e inorgânicos existentes, destacando os seus mecanismos de ação. Por fim, foi dada especial relevância ao desenvolvimento tecnológico de novos sistemas utilizados no transporte de filtros solares, que pretendem superar os inconvenientes dos atuais filtros, melhorando a sua eficácia e segurança, SPF e espectro de proteção.

Metodologicamente, foi efetuada uma vasta pesquisa científica sobre o tema, num período correspondente aos anos de 1992 a 2012, através das seguintes bases de dados: Science direct, B-on, Plos, Medline, NCBI /MESH, Interscience, Springer, Google Scholar. Foram utilizadas as palavras-chave: skin, photoprotection, photoaging, Ultraviolet radiation, sunblockers, percutaneous absorption, sunscreens, nanotechnology, nanotechnology in sunscreens.

Através da realização deste trabalho, foi possível inferir a importância dos filtros solares, na prevenção de doenças dermatológicas. Acresce que, recentemente, a pesquisa tem incidido na incorporação de filtros solares em vários veículos, com particular interesse as nanopartículas e micropartículas, com o objetivo de obter graus de proteção superiores e mais eficazes face à radiação solar.

I. A pele – considerações gerais

A pele ou *cúti*s é o maior órgão do corpo humano, resultante de duas camadas germinativas diferentes, a ectoderme e a mesoderme (Junqueira and Carneiro, 2004). Morfologicamente a pele, encontra-se estratificada em três camadas tecidulares distintas: epiderme, derme e hipoderme, mas que funcionalmente estão relacionadas entre si. Neste sentido, a epiderme tem origem na ectoderme, enquanto a derme e a hipoderme são originárias da mesoderme (Young and Healh, 2001).

A epiderme é uma camada de tecido epitelial, epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, que assenta na derme. Por sua vez, a derme, é uma camada de tecido conjuntivo denso que está unida à hipoderme (Seeley, *et al.*, 2005).

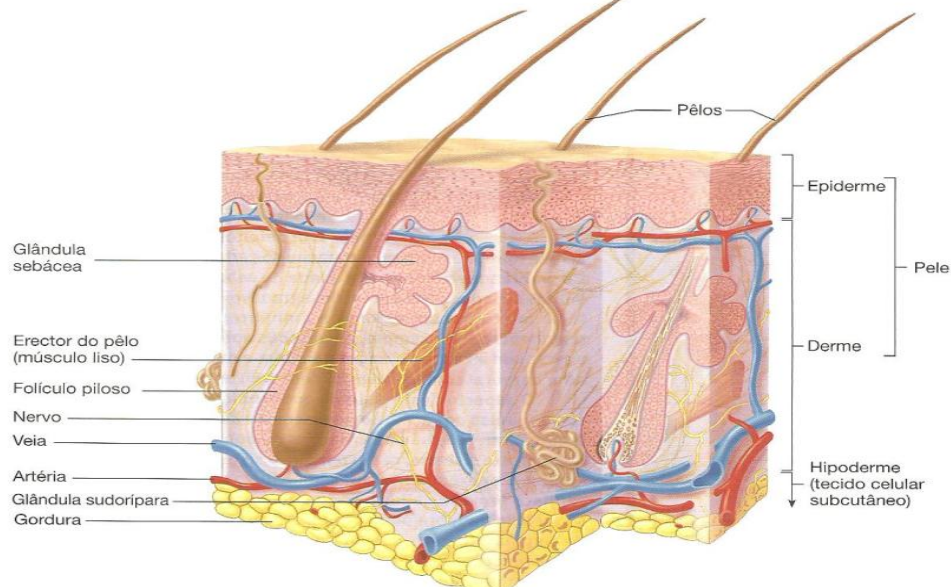


Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele (Seeley, *et al.*, 2005).

A pele abrange uma estrutura complexa de tecidos de natureza diversa, relacionados entre si, para se adequarem ao desempenho das suas funções. Este órgão evidência a característica de revestimento da superfície corporal, constituído por uma barreira anatómica, fisiologicamente especializada na divisão e proteção do meio externo (Boelsma, *et al.*, 2001; Franceschini, 1994; Nichols and Katiyar, 2010; Tofetti and Oliveira, 2006).

1. Estrutura da pele

i. Epiderme

As células da epiderme dispõem-se em sucessivas camadas, em que todas as células são produzidas nas camadas mais profundas da epiderme por mitose, e renovam-se constantemente a partir da camada basal. Apesar de serem estrutural e funcionalmente diferenciadas, é possível distinguir quatro tipos de células: as células epiteliais, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (Franceschini, 1994; Prista, *et al.*, 1992; Seeley, *et al.*, 2005).

Em relação às células epiteliais, os queratinócitos representam as principais células da epiderme, cerca de 80% do total de células (Franceschini, 1994; Seeley, *et al.*, 2005) e, apresentam uma ação direta sobre a regulação da pigmentação e sobre o tempo de permanência do bronzeado (Parrish, *et al.*, 1993).

Através do grau de maturação dos queratinócitos, a epiderme exibe cinco camadas do exterior para o centro: Camada córnea (5); Camada lúcida (4); Camada granulosa (3); Camada espinhosa (2) e Camada basal (1) (Junqueira and Carneiro, 2004).

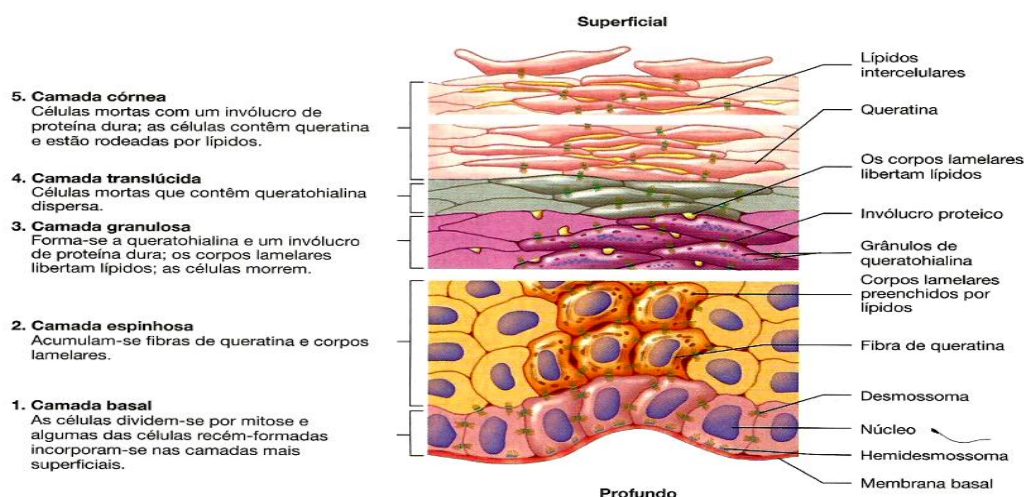


Figura 2 - Ilustração das camadas da epiderme (Seeley, *et al.*, 2005).

Outras células da epiderme incluem os melanócitos (13% de população celular), que contribuem para a cor da pele, através da síntese de um pigmento castanho-escuro, a melanina, também designada de substância fotoprotetora (Franceschini, 1994; Junqueira and Carneiro, 2004; Seeley, *et al.*, 2005). A melanina é transferida progressivamente para os queratinócitos, reforçando o seu papel protetor (Souto, *et al.*, 2006).

Em resumo, esta primeira camada, denominada camada protetora, garante inúmeras funções de proteção: barreira impermeável contra a passagem de substâncias químicas e de líquidos, através da camada córnea formada pela maturação dos queratinócitos; barreira contra a Radiação Ultravioleta (RUV), através dos melanócitos e por fim, barreira imunológica, através das células de Langerhans (Jeanmougin, 2005). Além destas funções, também está associada a retenção de água e eletrólitos (Junqueira and Carneiro, 2004).

ii. Derme

A epiderme encontra-se separada da derme, pela lâmina dermo-epidérmica (Prista, *et al.*, 2003). A derme compreende uma rede vascular (vasos sanguíneos e linfáticos) e fibras nervosas que nutrem a epiderme (Tofetti and Oliveira, 2006). Existem duas camadas distintas na derme, a camada papilar e a reticular. Ambas as camadas são ricas em fibras elásticas, responsáveis pela elasticidade da pele (Junqueira and Carneiro, 2004).

A derme é constituída por tecido conjuntivo denso ordenado, composto por fibras de colagénio e elásticas envolvidas numa substância fundamental amorfa (Jeanmougin, 2005). As células da derme são diversas, sendo as mais frequentes, os fibroblastos, os principais percursores da síntese do tecido conjuntivo (Souto, *et al.*, 2006). É também na derme que se desenvolvem formações específicas emergentes da epiderme: as glândulas sebáceas, sudoríparas e os folículos pilosos (Jeanmougin, 2005).

iii. Hipoderme

Sob a derme encontra-se a hipoderme, muito rica em tecido adiposo, que confere uma reserva energética e proteção contra o frio. A hipoderme é essencial na junção da derme aos órgãos adjacentes e, também responsável pela sobreposição da pele sobre as estruturas que a sustentam (Junqueira and Carneiro, 2004).

II. Radiação solar

A luz solar compreende um espectro eletromagnético, composto por radiação de diferentes comprimentos de onda, desde os raios gama (10^{-24} metros) até às ondas rádio (10^7 metros) (Proença, *et al.*, 2009). Mas de acordo com a capacidade de ionização atômica, podemos distinguir duas grandes regiões: a radiação ionizante e a radiação não ionizante (Purim and Leite, 2010).

As radiações ionizantes incluem os raios cósmicos, cuja potência permite atravessar o globo terrestre; os raios gama, que conseguem destruir os seres vivos e os raios X, cuja potência permite atravessar parte do corpo humano (Jeanmougin, 2005). No que respeita a radiação não ionizante ou óptica, estão evidenciadas três regiões fundamentais: Luz Visível (VIS), Ultravioleta (UV) e Infravermelho (IV) (Chorilli, *et al.*, 2007).

- i. Luz visível: situa-se entre os 400 e 700 nanómetros (nm), possibilita ao cérebro a distinção de cores (Purim and Leite, 2010).
- ii. Radiação infravermelha: representa cerca de 50% do espectro solar (Purim and Leite, 2010) e compreende os espectros de 800 a 5000 nm (Jeanmougin, 2005). É responsável pelo transporte de calor do sol até à superfície terrestre, pelo que, ao penetrar na hipoderme, provoca o aumento da temperatura, calor e vasodilatação cutânea. Em conjunto com o RUV, exerce um efeito aditivo, contribuindo para o envelhecimento cutâneo e carcinogénese (Purim and Leite, 2010).
- iii. Radiação ultravioleta (RUV) provém de fontes naturais (sol) ou artificiais (solários), que apresentam comprimentos de onda entre os 100 e 400 nm, dividida em três faixas, dependendo do comprimento de onda e dos diferentes efeitos biológicos que provoca (Cruz, *et al.*, s.d.; Purim and Leite, 2010). Este espectro de radiação ultravioleta subdivide-se em radiação UVA, UVB e UVC (Chorilli, *et al.*, 2007; Rosa, *et al.*, 2008).

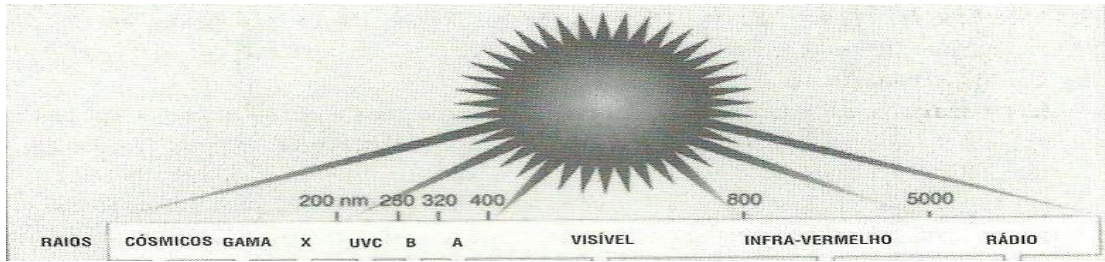


Figura 3 - Espectro eletromagnético (adaptado de Jeanmougin, 2005).

1. Radiação UVA

A faixa de comprimento de onda da radiação UVA situa-se entre os 320-400 nm, equivalente aos comprimentos de onda mais longos (Jeanmougin, 2005; Nichols and Katiyar, 2010; Rai and Srinivas, 2007). Esta radiação corresponde a grande parte do espectro, cerca de 90-95% da luz UV que incide na superfície terrestre, pois não é absorvida pela camada do ozono (Nichols and Katiyar, 2010; Rai and Srinivas, 2007). Adicionalmente, mantém constante a sua intensidade ao longo do ano e mesmo durante o dia (Kiguti, *et al.*, 2009; Tofetti and Oliveira, 2006).

A radiação UVA subdivide-se em UVA curto ou UVA-II (320-340 nm), responsável pela maioria dos efeitos fisiológicos na pele e em UVA longo ou UVA-I (340-400 nm), menos energética, mas que causa alterações na derme (Purim and Leite, 2010; Reyes and Vitale, 2012).

2. Radiação UVB

Na segunda região encontram-se os comprimentos de onda intermediários (290-320 nm), denominados UVB. A quantidade deste tipo de radiação, que atinge a superfície terrestre, corresponde a aproximadamente 5% da radiação UV total. Esta banda espectral é responsável por provocar danos diretos no DNA, fotoimunossupressão, eritema, espessamento do estrato córneo e melanogénese. Também é causadora de uma variedade de doenças de pele, incluindo os cancros de pele não melanocíticos (carcinoma das células basais e escamosas) e melanocíticos (melanomas) (Nichols and Katiyar, 2010; Tofetti and Oliveira, 2006).

3. Radiação UVC

A faixa de comprimento de onda dos UVC ocorre entre os 100-290 nm, composta por comprimentos de onda mais curtos. A radiação UVC é altamente lesiva ao Homem, face aos efeitos carcinogénicos e mutagénicos. No entanto, esta radiação não atinge a superfície terrestre, pois é absorvida pelo ozono estratosférico, não provocando por isso, efeitos adversos na saúde humana (Purim and Leite, 2010; Proença, *et al.*, 2009; Tran, *et al.*, 2008). Por outro lado, os UVC são pouco eritemogénicos, mas altamente germicidas (Chorilli, *et al.*, 2007).

Nos últimos anos tem-se observado uma tendência global da redução dos níveis da camada do ozono, que funciona como um filtro para a atenuação da RUV. O seu estudo tem despertado a atenção da comunidade científica, quanto à possibilidade de haver um aumento na intensidade da RUV na superfície terrestre, que contribuirá para a ocorrência de queimaduras solares e para o envelhecimento precoce da pele (Rai and Srinivas, 2007; Rosa, *et al.*, 2008).

4. Fatores ambientais que influenciam a intensidade da radiação UV

A intensidade da radiação solar que atinge a pele é influenciada por vários fatores, tais como a altitude, latitude, hora do dia, estações do ano, condições atmosféricas (nuvens e poluição atmosférica), reflexão produzida pelos solos e pelos vidros (Jeanmougin, 2005; Tofetti and Oliveira, 2006).

Esta é, também, aumentada pela reflexão da neve (85%); pela areia (5%) e pela água (5%). Mas é relativamente diminuída pela presença de nuvens e pela poluição atmosférica. Em contrapartida, não é afetada pelo calor, frio, luz ou vento (Tofetti and Oliveira, 2006).

5. Interação da radiação com a pele humana

A profundidade da penetração dos UV na pele está dependente dos comprimentos de onda, ou seja, quanto maior o comprimento de onda, mais profunda será a penetração (Tran, *et al.*, 2008). Quando a radiação UV e Visível, atingem a pele, uma parte da energia é refletida, enquanto a radiação UVB é absorvida pelos componentes celulares epidérmicos (proteínas e DNA) e a radiação UVA penetra mais profundamente na pele, atingindo a camada basal da epiderme e a derme, incluindo os fibroblastos. Deste modo, é possível identificar a exposição à RUV, como um fator de risco para o desenvolvimento de cancro de pele, mas os fatores genéticos e fenotípicos também têm a sua contribuição (Proença, *et al.*, 2009).

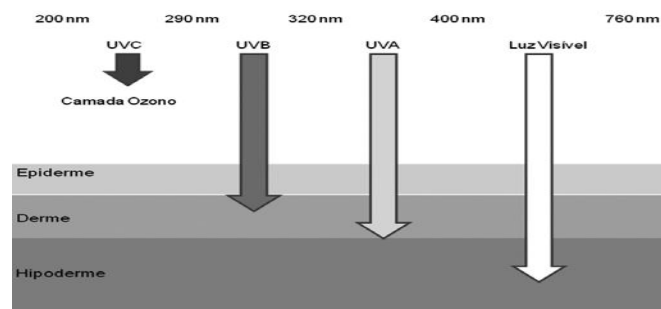


Figura 4 - Capacidade de penetração dos raios solares na pele (adaptado de Cravo, *et al.*, 2008).

O UVA penetra profundamente na pele, nomeadamente na epiderme e na derme, provocando o envelhecimento prematuro da pele (Cruz, *et al.*, s.d.; Nichols and Katiyar, 2010). Nas células epidérmicas, esta radiação causa o envelhecimento das fibras elásticas e de colagénio e é, também, responsável por alterações nos melanócitos (Cruz, *et al.*, s.d.).

Dependendo da espessura da pele e da exposição solar, os UVA podem desencadear vários processos. Pequenas doses desta radiação estão envolvidas na pigmentação direta, responsável pelo bronzeamento imediato e de curta duração, sendo portanto, uma radiação fotossensibilizante (Chorilli, *et al.*, 2007; Purim and Leite, 2010; Proença, *et al.*, 2009; Rosa, *et al.*, 2008).

Por outro lado, uma exposição prolongada aos UVA induz alterações no DNA, com formação de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) e produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) (Cravo, *et al.*, 2008; Wang, *et al.*, 2010), isto é, a radiação UVA, ao ser absorvida pela pele, é indutora de *stress* oxidativo, reage com o oxigénio molecular, formando ROS, capazes de produzir reações inflamatórias na pele e danos no DNA (Nichols and Katiyar, 2010; Tofetti and Oliveira, 2006). A principal resposta é o fotoenvelhecimento e o cancro de pele, mais especificamente o melanoma (Proença, *et al.*, 2009; Tofetti and Oliveira, 2006). Além disso, estão implicados na supressão de funções imunitárias (Rai and Srinivas, 2007) que podem desencadear doenças como o lúpus eritematosos, erupção polimorfa à luz e fotoalergias (Chorilli, *et al.*, 2007; Purim and Leite, 2010; Rosa, *et al.*, 2008).

A radiação UVB é muito absorvida pelas proteínas e outros constituintes epidérmicos, nomeadamente a melanina, o que minimiza a penetração dos UV nas camadas mais profundas (Cruz, *et al.*, s.d.). Apesar da pequena penetração na pele, possui elevada energia e é responsável por danos solares imediatos e grande parte dos danos solares tardios (Purim and Leite, 2010), com maior predominância entre as 10-14 horas (Chorilli, *et al.*, 2007).

Os UVB proporcionam um bronzamento indireto ou pigmentação tardia e de longa duração (Purim and Leite, 2010). Paralelamente, provocam lesões nas células epiteliais e causam danos agudos, como queimaduras solares com bolhas, (Rosa, *et al.*, 2008) portanto, atingem a epiderme, causando eritema e edema, sendo considerada a radiação UVB de eritemogénica (Purim and Leite, 2010). Como consequência a longo prazo, influencia o fotoenvelhecimento e o desenvolvimento de cancro de pele (Rosa, *et al.*, 2008). Esta radiação, em combinação com a radiação UVA agrava as alterações estruturais nas células da derme (Proença, *et al.*, 2009).

O efeito benéfico de uma exposição moderada aos UVB, é a sua influência no metabolismo da síntese de vitamina D, ou seja, converte o 7-dihidrocolesterol (7-DHC), em pré-vitamina D₃, precursor da vitamina D (Wang, *et al.*, 2010). A vitamina D é útil na prevenção do raquitismo em crianças e na osteoporose em adultos idosos (Cruz, *et al.*, s.d.; Purim and Leite, 2010; Rosa, *et al.*, 2008).

6. Efeitos nocivos da radiação UV

Os efeitos prejudiciais do sol podem ser divididos em efeitos imediatos e efeitos a longo prazo. Considerando os efeitos imediatos, podem ser incluídos nesta classe, as queimaduras solares, o bronzeado e as reações de fotossensibilização. Quanto aos efeitos a longo prazo, distinguem-se o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese (Jeanmougin, 2005).

i. Efeitos a curto prazo

✓ Eritema solar

Conforme os resultados de um conjunto de estudos epidemiológicos, é possível referir que existe uma relação entre o desenvolvimento de melanoma e a frequência de episódios de queimaduras graves (eritema) provocadas por radiações ultravioletas (Fairchild and Gemson, 1992; Harris, 1996; Wichstrom, 1994, *cit. in Souza, et al., 2004*).

Deste modo, o eritema solar com conseqüente edema, é nomeadamente provocado pelos UVB, sendo portanto um sinal de alerta da pele. Este é considerado um marcador inflamatório e têm influência na carcinogênese (Nichols and Katiyar, 2010).

Este efeito dos RUV está relacionado com a MED (Dose Mínima Eritematosa), definida como a dose mínima de RUV necessária para produzir a primeira reação eritematosa perceptível com contornos definidos, observadas 16 a 24 horas após exposição solar. Alguns estudos têm demonstrado que depois de uma MED, as alterações no DNA são mais significativas em indivíduos de pele clara, relativamente a indivíduos com pele escura (Bino, *et al.*, 2006; Davolos *et al.*, 2007, *cit. in Rosa, et al.*, 2008).



Figura 5- Eritema solar (Bahia, 2003).

✓ Bronzeado

O bronzeado é sinal de agressão à pele. Numa tentativa de proteção desta, contra os efeitos nocivos da radiação solar, as células produzem melanina, e surge o escurecimento da pele. Ao mesmo tempo que ocorre o bronzeamento, já ocorreu dano permanente nas células que, posteriormente, irá aparecer sob a forma de rugas, manchas, queratoses e carcinomas e, até mesmo, cancro de pele (Tofetti and Oliveira, 2006).

✓ Fotossensibilização cutânea

A sensibilidade ao sol está relacionada com a presença de substâncias fotossensibilizantes que, após a absorção de radiação não ionizante, entram em contato com a pele por via percutânea ou por via sistêmica, e são responsáveis por episódios de fotossensibilidade ou de fotoalergia. A fotossensibilidade é responsável pelas fotodermatoses, caracterizadas por uma sensibilidade exagerada aos UV (Bahia, 2003; Jeanmougin, 2005).

As respostas a este tipo de reação podem ser de dois tipos: fototóxicas ou fotoalérgicas. As primeiras são suscetíveis de ocorrer em todos os indivíduos e caracterizam-se por uma reação entre a radiação e um composto fotoreativo, ocorrendo logo após a primeira exposição solar, predominantemente pela RUVA (Bahia, 2003). Os efeitos são eritema, edema, descamações, flitenas e hiperpigmentações (Prista, *et al.*, 1992). De entre os vários compostos fotoreativos, é possível distinguir os agentes tópicos (perfumes) e os agentes sistêmicos (medicamentos, tais como as ansiolíticos, antibióticos e

antidepressivos) (Bahia, 2003; Jeanmougin, 2005). As reações fotoalérgicas são mais raras e essencialmente causadas pela radiação UV e Visível (Prista, *et al.*, 1992). Este tipo de reação implica uma exposição prévia e promove uma resposta imunológica, causando efeitos como a urticária e prurido. Numa segunda exposição, o sistema imunitário reage criando urticaria, prurido, eritema e vesículas. Os agentes que causam este tipo de reação, também podem ser tópicos, como desodorizantes, perfumes e filtros solares químicos; ou podem ser sistémicos, tais como ansiolíticos, antibióticos, antidepressivos, AINES's nomeadamente o piroxicam, alguns diuréticos e aditivos alimentares (Jeanmougin, 2005; Prista, *et al.*, 1992). Clinicamente, a fotoalergia é caracterizada pelo aparecimento imediato de prurido com vesículas e, tardiamente, por pápulas ou reações com eczemas (Bahia, 2003; Prista, *et al.*, 1992).

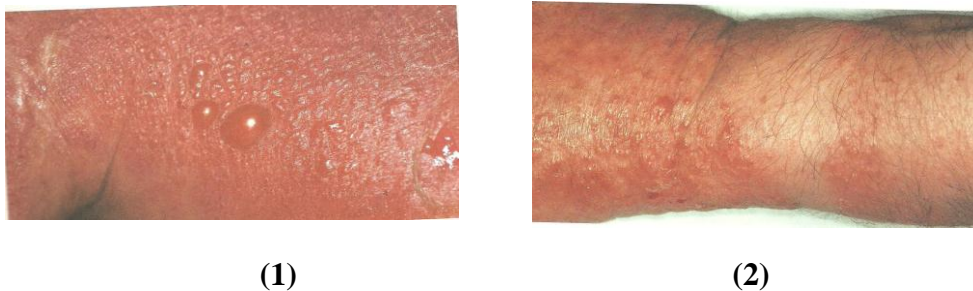


Figura 6- O primeiro caso (1) mostra uma fotodermatose nos membros superiores (ampliada), enquanto o segundo caso (2), evidência uma fotodermatose medicamentosa (Bahia, 2003).

ii. Efeitos a longo prazo

✓ Fotoenvelhecimento

O primeiro processo de envelhecimento da pele é intrínseco, denominado envelhecimento cronológico, que é determinado geneticamente, associado à perda de elasticidade e fragilidade. O segundo processo de envelhecimento é extrínseco ou também denominado de fotoenvelhecimento, resultante de repetidas exposições à luz solar, explícito na **Tabela 1** (Fonseca and Bauer, 2009).

Tabela 1- Alterações morfológicas cutâneas observadas no envelhecimento intrínseco, comparando com os efeitos resultantes do fotoenvelhecimento (adaptado de Montagner and Costa, 2009).

Morfologia cutânea	Envelhecimento intrínseco (cronológico)	Envelhecimento extrínseco (fotoenvelhecimento)
Rugas	Finas	Profundas
Camada córnea	Inalterada	Mais fina
Camada espinhosa	Inalterada	Mais fina
Fibras de colagénio	Pequena alteração no tamanho e organização	Grande alteração no tamanho e organização
Fibras elásticas	Reorganizadas	Diminui a produção e aumenta a degeneração
Queratinócitos	Diminuição do número	Mais suscetíveis a mutações no DNA
Melanócitos	Normal, mas o número de melanócitos ativos diminui com a idade, diminuindo a proteção contra os UV	Diminuição do número, com resultante aparecimento de manchas escuras ou claras, pele seca e grossa e feridas que podem ser indício do cancro de pele
Glândulas sebáceas e sudoríparas	Diminuição do número	Diminuição do número, logo a pele torna-se mais seca
Junção dermoepidérmica e papilas dérmicas	Estreitamento e achatamento leve	Estreitamento e achatamento considerável
Sistema microvascular	Área reduzida	Telangiectasias, equimoses e infiltrado inflamatório perivascular
Alterações benignas	Queratose seborreica	Queratose seborreica
Alterações pré-malignas	-	Queratose actínica
Alterações malignas	-	Carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular

✓ Fotocarcinogénese

O cancro de pele é um grande problema de saúde pública, devido ao aumento da sua incidência no século XX (Costa and Weber, 2004). A causa deste aumento é multifatorial, mas estudos clínicos e biológicos indicam a radiação solar como o principal agente etiológico no desenvolvimento de cancro de pele (Nichols and Katiyar, 2010).

Existem diferentes tipos de cancro de pele que se distinguem entre eles por estarem associados à melanina, como o melanoma e por não estarem associados à mesma, como os casos do carcinoma das células basais ou basocelular e o carcinoma das células escamosas ou espinocelular (cancros não melanocíticos). Estes dois últimos pertencem ao grupo dos carcinomas epiteliais, ou seja, desenvolvem-se com prejuízo dos queratinócitos da epiderme (Maître, 2005).

Carcinoma basocelular (BCC) é o mais frequente tipo de carcinoma e o menos agressivo, pois não metastiza. Pode apresentar o aspeto de um pequeno tumor, escoriado, localizado no rosto, de crescimento lento e de fácil reconhecimento (Maître, 2005).



Figura 7 – Carcinoma basocelular (BCC) (Disponível em <http://web.udl.es/usuarios/dermatol/PaginesGrans/carc_basocelular_nodularG6.html>). [consultado em 06/01/2012].

Enquanto que, o Carcinoma espinocelular (CEC) é menos frequente que o anterior, mas mais agressivo, visto que metastiza, ou seja, dissemina-se para outras zonas que não a localização primitiva, essencialmente por via linfática. Apresenta-se como um tumor granuloso, de crescimento rápido ou com uma ulceração penetrante (Maître, 2005).



Figura 8- Carcinoma espinocelular (CEC) (Bahia, 2003).

A queratose actínica é uma displasia dos queratinócitos, predominantemente da camada basal epidérmica, associada a anormalidades durante a queratinização das células. Esta displasia induz uma resposta inflamatória, mas não evolui necessariamente para carcinomas invasivos epidérmicos. A queratose actínica é um dos fatores de risco predominantes para o desenvolvimento de câncros não melanócitos e constitui um fator de risco para o melanoma (Bahia, 2003). Qualquer queratose actínica é considerada lesão pré-cancerígena, embora nem sempre degenerem em cancro (Maître, 2005).



Figura 9 - Queratose actínica na fronte (Bahia, 2003).

Le Maître (2005) refere que o melanoma é um tumor maligno, que se desenvolve a partir dos melanócitos. Inicialmente caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma mancha escura, de formas irregulares e com variação de cor (negra, castanha, vermelha), com tendência a aumentar de forma gradual e progressiva. Nesta fase inicial, estas células malignas ainda só atuam ao nível da epiderme. Com alguns meses de evolução já é possível verificar a penetração dos melanócitos anormais na derme, a mancha torna-se mais espessa, desenvolvendo um tumor de cor escura e com propriedades ulcerosas.

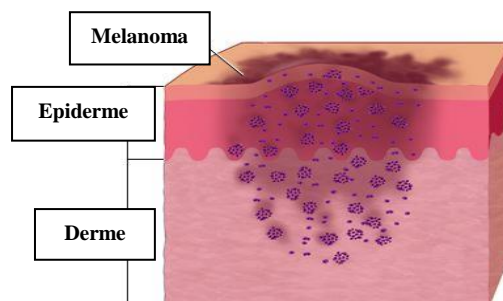


Figura 10 - Desenvolvimento do melanoma cutâneo (adaptado de <<http://bioquimicadocancer.blogspot.pt/2011/01/melanoma.html>>). [Consultado em 14/06/2012].

De entre os vários fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma, os principais determinantes, são o grau de pigmentação do indivíduo, presença de múltiplos nevos melanocíticos, propensão para desenvolvimento de efélides, história de queimaduras solares graves e reação da pele quando exposta ao sol (Souza, *et al.*, 2004). Estudos realizados mencionam como áreas anatómicas de risco para o desenvolvimento de melanoma, o tronco nos homens e os membros inferiores nas mulheres (Elder, 1999; Karlson, *et al.*, 1998; Rhainds, *et al.*, 1999, *cit. in* Souza, *et al.*, 2004).

7. Efeitos benéficos da radiação UV

A exposição solar tem sido associada ao desenvolvimento de cancros de pele não melanocíticos e melanocíticos, assim como ao fotoenvelhecimento. No entanto, os raios solares apresentam efeitos benéficos se a exposição for moderada, de entre os quais é possível distinguir: i) o seu papel no sistema nervoso, sendo importante para a atividade intelectual e como um antídoto para a depressão; ii) promove o espessamento da camada córnea da epiderme, formando uma barreira contra os RUV; iii) produção de melanina; iv) prevenção de dermatoses (psoríase); v) efeito bactericida e antisséptico (*Pitiríase Versicolor*); vi) estimulação da circulação e vii) síntese de vitamina D (Jeanmougin, 2005).

III. Fotoproteção

A fotoproteção pode ser definida como um conjunto de medidas que visam atenuar os efeitos da radiação solar, prevenindo assim, os efeitos negativos, que as mesmas provocam no Homem (Purim and Leite, 2010).

1. Fatores naturais de proteção da pele contra a radiação

Todos os indivíduos, independentemente da cor de pele, estão sujeitos à agressão solar (Chorilli, *et al.*, 2006). A pele humana, perante a agressão dos raios solares, dispõe de mecanismos de defesa que lhe permite absorver ou refletir os fotões da mesma. Na fotoproteção natural da pele intervêm, de diferente forma, todos os componentes da pele (Jeanmougin, 2005).

i. Espessamento da pele

A camada córnea é a primeira barreira que se opõe à penetração dos UV. O seu efeito protetor ocorre através de um mecanismo duplo: i) reflexão dos fotões do espectro visível e infravermelho, pelos filamentos de queratina e ii) absorção dos fotões UVB pelos lípidos de superfície que fazem parte da constituição do sebo, pelo ácido urocânico e principalmente, pela queratina (Jeanmougin, 2005).

Com a incidência dos raios solares na pele, a epiderme modifica a sua estrutura, tornando a camada córnea mais compacta e as células que a constituem mais coesas e a descamação é menor. Após repetidas exposições, os queratinócitos multiplicam-se, originando o espessamento da epiderme. Esta hiperplasia epidérmica, assim como a hiperqueratinização, corresponde ao aumento da eficácia fotoprotetora da nossa pele (Jeanmougin, 2005).

As investigações realizadas acerca da fotoproteção natural confirmam que a radiação solar aumenta a divisão das células epidérmicas, provocando o espessamento da camada córnea. Esta alteração fisiológica dificulta a posterior penetração das radiações

eritematogénicas na epiderme (Prista, *et al.*, 1992). O espessamento da camada córnea confere proteção à pele contra os UVB e UVC (Bahia, 2003).

ii. Melaninas

A melanina existente na pele, cabelo e olhos é fundamental para a proteção, pois absorve luz solar sendo, portanto, considerado o principal cromóforo natural da pele. Em função da quantidade e distribuição de melanina, esta atua como um filtro solar óptico que capta e estabiliza os radicais livres, originados pela radiação (Tofetti and Oliveira, 2006).

A sua principal função é a absorção de RUV e Visível (Williams, *et al.*, 1995). Desta forma, consegue proteger a pele, através do bloqueio e dispersão da RUV, pois converte a energia absorvida em calor, em vez de energia química (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Existem duas espécies de melanina: a eumelanina, pigmento dos indivíduos de pele morena, e a feomelanina, pigmento dos indivíduos ruivos ou louros. Perante a exposição à RUV, a eumelanina confere um maior poder de proteção relativamente à feomelanina, motivo pelo qual os indivíduos ruivos ou louros sofrem maiores efeitos do sol. Por outro lado, pelo facto da feomelanina ser de difícil oxidação comparativamente com a eumelanina, estes indivíduos bronzeiam com maior dificuldade e com riscos acrescidos de danos na pele, pois está associado à produção de ROS (Jeanmougin, 2005). No entanto, pode ocorrer a mistura dos dois tipos de melanina.

iii. Fototipos de pele

A cor de pele resulta da absorção e reflexão seletiva das radiações com comprimentos de onda específicos. Esta característica é determinada pela presença de determinados cromóforos na pele, presentes na epiderme, nomeadamente a melanina (que confere as tonalidade amarela e castanha) e a hemoglobina (responsável pelas tonalidades azul e vermelha), presente na derme. A determinação da cor de pele é importante para a

caracterização individual, ou seja, para definir igualmente o fototipo (Ferreira, 2008; Purim and Leite, 2010). De acordo com a quantidade e tipo de melanina que cada indivíduo produz é possível distinguir seis fototipos de pele, representados na **Tabela 2**.

Tabela 2- Fototipos de pele (adaptado de Purim and Leite, 2010).

Fototipos	Cor de pele	Resposta ao sol	Sensibilidade	Principais representantes
I	Branca clara	Queima sempre e nunca pigmenta	Muito sensível	Indivíduos Albinos e ruivos
II	Branca	Queima sempre e pigmenta pouco	Muito sensível	Indivíduos loiros
III	Branca a morena-clara	Queima e pigmenta moderadamente	Sensível	Indivíduos brancos
IV	Morena-clara	Queima pouco e pigmenta sempre	Pouco sensível	Morenos latinos
V	Morena-escura	Raramente queima e pigmenta sempre	Muito pouco sensível	Árabes, mediterrâneos, mestiços e asiáticos
VI	Negra	Nunca queima e é sempre pigmentada	Menos sensível do que todas as anteriores	Característico dos povos africanos

O conceito de fototipo de pele foi inicialmente proposto por Fitzpatrick, consiste num sistema de classificação clínico baseado na suscetibilidade de um indivíduo sofrer queimaduras solares e na sua capacidade para se bronzear. Inicialmente, os tipos de pele I e IV foram determinados de acordo com a resposta da pele branca à exposição solar, de três MED. Posteriormente, foram acrescentados os tipos V e VI, que correspondem respetivamente à pele castanha e negra. No entanto, esta classificação foi determinada primitivamente pela resposta da pele de caucasianos suscetíveis, mas poucos dados têm sido relatados sobre a resposta da pele de outro tipo de populações, como é o caso da cor de pele escura (Kawada, 2000).

A desigualdade dos meios de defesa perante uma exposição solar pode ser entendida através da noção de fototipo, que qualifica a fotosensibilidade individual. Quanto mais

baixo for o fototipo de pele, menor será a adaptação aos raios solares e mais rapidamente poderá ocorrer queimadura solar (Jeanmougin, 2005). Indivíduos de pele clara reagem com maior intensidade a quantidades baixas de RUV, do que os indivíduos de pele escura. Os indivíduos negros têm maior proteção devido à maior quantidade de melanina, o que contribui para a diminuição do envelhecimento cutâneo, fotodermatoses e efeitos carcinogênicos da luz solar (Purim and Leite, 2010).

iv. Bronzeamento

O bronzeamento é um dos mecanismos de proteção da pele contra a radiação, através da produção de melanócitos (Chorilli, *et al.*, 2006) responsáveis pela produção de mais melanina, mas também pela diminuição da sua distribuição (Franceschini, 1994). Os grânulos de melanina depositam-se à volta da núcleo da célula, protegendo o DNA de possíveis danos causados pela RUV (Junqueira and Carneiro, 2004).

Numa fase inicial, o processo de pigmentação pode ser de duas formas, precoce ou imediata, em que ocorre o escurecimento da melanina pré existente nos estratos superficiais, por foto-oxidação, sob ação dos UVA e da aceleração da transferência da melanina para os queratinócitos circundantes. Numa segunda fase, processa-se a pigmentação melânica adquirida, ou seja, o escurecimento é resultante da síntese de mais melanina (Junqueira and Carneiro, 2004; Williams, *et al.*, 1995). Por conseguinte, esta pigmentação retardada ou indireta é tanto mais intensa quanto maior for a exposição aos UVB, mas paralelamente vem acompanhada de eritema (Sayre, *et al.*, 1991).

v. Acido urocânico (UCA)

O ácido urocânico (UCA), presente no suor, tem um pico de absorção no espectro UV a 270 nm e é considerado o principal cromóforo da pele (Kullavanijaya and Lim, 2005), mais especificamente do estrato córneo, contra as RUV, que atua como um filtro solar endógeno (Gibbs and Norval, 2011).

O *trans*-UCA é produzido no estrato córneo, através do aminoácido histidina. A principal fonte de histidina neste compartimento da pele é a filagrina (proteína rica em histidina). Após uma exposição à RUV, o *trans*-UCA é transformado no isômero *cis*-UCA, sendo esta conversão considerada eficaz para dispersar os fótons de energia. Ambos os isômeros de UCA têm propriedades de absorção semelhantes (Gibbs and Norval, 2011).

No entanto, estudos apresentados por Barresi *et al.*, (2011) sugerem que o *trans*-UCA, atua como um filtro solar natural, mas confere uma proteção baixa contra a RUV, induzindo dano no DNA e apoptose nos queratinócitos. O *cis*-UCA, por sua vez, possui propriedades imunossupressoras, através da produção intercelular de ROS, com consequente dano oxidativo do DNA, que pode negar qualquer efeito protetor do UCA (Gibbs and Norval, 2011).

2. Fotoproteção externa

A fotoproteção externa passa por minimizar a exposição durante o pico da RUV, isto é, durante as 10 horas-16 horas e preferir a sombra. Esta medida deve ser combinada com o uso de roupas apropriadas, chapéu de abas largas, óculos de sol e um protetor solar com proteção elevada (Kullavanijaya and Lim, 2005).

A utilização de vestuário com um UPF (Fator de proteção UV) adequado, para uma exposição prolongada, oferece uma proteção uniforme contra ambas as radiações e uma proteção confiável, para os utilizadores (Wang, *et al.*, 2010).

IV. Protetores solares

A fotoproteção, segundo uma abordagem cosmética, conduz à utilização de protetores solares, ou também denominados fotoprotetores, como medida primária contra os efeitos nocivos da radiação UV (Balogh, *et al.*, 2011).

Os fotoprotetores, são preparações de uso tópico para aplicação cutânea, com diferentes formas de apresentação e que na sua formulação, integram agentes, moléculas ou complexos moleculares que podem absorver, reflectir ou dispersar os fotões da radiação solar, com maior ou menor eficácia, reduzindo os efeitos prejudiciais da mesma (Reyes and Vitale, 2012; Schalka and Reis, 2011).

Um bom agente fotoprotetor é aquele que exerce proteção contra o UVA e UVB, de forma a proteger, prevenir e reparar os danos induzidos pela radiação solar (Reyes and Vitale, 2012). O desenvolvimento de formulações fotoprotetoras com novos filtros solares, está direccionada para a obtenção de produtos com proteção UVA e UVB (Balogh, *et al.*, 2011), ou seja, filtros de amplo espectro (Lautenschlager, *et al.*, 2007).

O número de agentes fotoprotetores e a concentração máxima permitida varia de uns países para os outros, sendo a sua utilização permanentemente revista (Reyes and Vitale, 2012). A *Food and Drug Administration* (FDA), a Associação Europeia da Indústria de Cosméticos, Higiene Pessoal e Perfumaria (*Comité de Liaison des Associations Européennes de Industrie et la Parfumerie – COLIPA*) e outras agências regulamentadoras, dispõem de listagens de agentes orgânicas e inorgânicas, que podem ser utilizadas como filtros solares (Kullavanijaya and Lim, 2005; Schalka and Reis, 2011). Mas, também possuem regulamentações que incluem, a rotulagem apropriada dos protetores solares e condições para a determinação do SPF, UVA-PF e resistência à água (Kockler, *et al.*, 2012).

Desta forma, atualmente, nos EUA, o FDA aprova 17 agentes ativos para serem incorporados nos protetores solares, comparativamente com a Austrália, que aprova 34 e a União Europeia (EU) 28. Estas variações ocorrem devido aos protetores solares nos

EUA serem considerados medicamentos de venda livre (*OTC's*), em vez de produtos cosméticos, sendo o processo de aprovação mais extenso e rigoroso (Sambandan and Ratner, 2011). Já na Europa, o processo de aprovação regulamentar é mais acelerado, uma vez que os protetores solares são considerados pelas agências regulamentadoras como cosméticos (Balogh, *et al.*, 2011).

Estes agentes fotoprotetores são classificados como agentes orgânicos (filtros químicos) e agentes inorgânicos (filtros físicos), descritos na **Tabela 3** (Reyes and Vitale, 2012). Os termos orgânico e inorgânico, foram recomendados pela FDA, para substituir o químico e físico, respectivamente (Kullavanijaya and Lim, 2005). A classificação de filtros orgânicos e inorgânicos poderá ser a mais correta, uma vez que nos filtros orgânicos temos a presença de compostos orgânicos e nos filtros inorgânicos, a presença de óxidos metálicos. Geralmente, os compostos orgânicos protegem a pele através da absorção da radiação UV e os inorgânicos pela reflexão ou dispersão da radiação. Atualmente existem também filtros orgânicos, que para além de absorverem a radiação, também a refletem (Flor, *et al.*, 2007).

Os filtros orgânicos são formados por moléculas orgânicas, capazes de absorver radiação UV (alta energia), tornando-a menos energética e inofensiva ao ser humano. Estas moléculas são essencialmente compostos aromáticos com grupos carboxilos e apresentam um grupo dador de elétrões, podendo ser uma amina ou um grupo metoxilo, na posição *orto* ou *para* do anel aromático (Balogh, *et al.*, 2011; Flor, *et al.*, 2007).

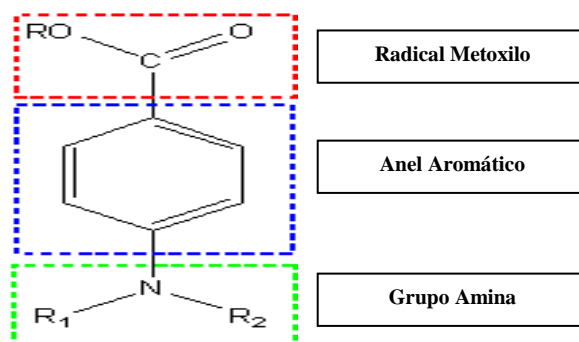


Figura 11 - Estrutura geral dos filtros orgânicos (adaptado de <<http://www.cosmeticaemfoco.com.br/2010/01/especial-verao-parte-2.html>>).

[Consultado em 02/07/2012].

Ao receber energia da radiação UV, o filtro solar orgânico ativa os elétrons e estes passam do estado fundamental para um estado excitado, ou seja, ao absorver radiação UV, os elétrons são excitados para a orbital π HOMO (orbital molecular preenchida e com elevada energia), em seguida regressam para a orbital π^* LUMO (orbital molecular com baixa energia). As moléculas ao voltarem ao estado fundamental, libertam o excesso de energia absorvida, sob a forma de pequenas quantidades de calor ou de radiação fluorescente (Balogh, *et al.*, 2011; Flor, *et al.*, 2007; Lautenschlager, *et al.*, 2007).

Os agentes orgânicos são divididos em filtros UVA, que exercem proteção em relação à radiação UVA; em filtros UVB, que exercem proteção contra os UVB e filtros de amplo espectro, que protegem contra os UVA e UVB (Balogh, *et al.*, 2011).

Os filtros inorgânicos, normalmente, são constituídos por substâncias opacas que refletem e dispersam a radiação, formando uma barreira física contra os UVA e UVB, IV e a luz Visível, através da formação de um filme protetor na pele mas, cosmeticamente, são pouco aceitáveis pelos consumidores (Tofetti and Oliveira, 2006). Estes filtros atenuam fisicamente a RUV, fazendo um rearranjo molecular (tamanho, forma e mudança de aparência) sem alterar as estruturas internas, denominados de atenuadores físicos dos RUV (More, 2007). Assim, durante o mecanismo de ação destes filtros verifica-se que não ocorre interação entre os fotões da radiação e a partícula do filtro (Purim and Leite, 2010).

Esta classe de atenuadores físicos é composta pelo Óxido de zinco (ZnO), Dióxido de titânio (TiO₂), talco, caulino, óxido de ferro, petrolato vermelho, sílica e a mica. Entre estes, apenas o Óxido de zinco e o Dióxido de titânio são aprovados para serem agentes ativos dos filtros solares inorgânicos (More, 2007).

No entanto, diferentes agentes podem ser combinados no mesmo produto solar (Lautenschlager, *et al.*, 2007), associando filtros físicos e químicos, com o objetivo de aumentar o efeito protetor, nomeadamente SPF (Balogh, *et al.*, 2011; Tofetti and Oliveira, 2006).

1. Classificação das famílias químicas dos filtros solares orgânicos

1.1. Agentes orgânicos dos filtros UVA

Os agentes orgânicos que exercem proteção contra a radiação UVA são as Benzofenonas (Oxibenzona, Sulisobenzona, Dioxibenzona), Meridamato, Avobenzona (frente ao UVA-I) e Ecamsule (frente ao UVA-II) (Reyes and Vitale, 2012).

i. Benzofenonas

As Benzofenonas são um grupo de cetonas aromáticas, com amplo espectro de ação de cobertura dos UVA e amplamente utilizadas (Palm and O'Donoghue, 2007). Existem três Benzofenonas, a Oxibenzona ou benzofenona-3 (Kullavanijaya and Lim, 2005); Sulisobenzona ou benzofenona-4 e Dioxibenzona (Sambandan and Ratner, 2011). Na União Europeia, as mais utilizadas são a Oxibenzona e a Sulisobenzona. No entanto, na UE, este filtro tem que ser especificamente mencionado no rótulo, “contém Oxibenzona”, desta forma, muitos protetores solares substituem este agente na sua formulação (Palm and O'Donoghue, 2007).

A Oxibenzona possui um perfil de absorção entre os 270-350 nm, abrangendo o UVB e o UVA (Balogh, *et al.*, 2011; Palm and O'Donoghue, 2007), com dois picos de absorção máxima, a 288 nm e a 325 nm (Kullavanijaya and Lim, 2005). Porém absorve mais no UVA-II (Rai and Srinivas, 2007). Este agente fotoprotetor, tem evidenciado a sua alergenicidade, estando implicado em várias dermatites de contato e dermatites fotoalérgicas. Por outro lado, a Oxibenzona não é fotoestável e, após uma exposição solar, pode gerar ROS (Palm and O'Donoghue, 2007).

ii. Antranilatos

Os Antranilatos têm um comprimento máximo a 358 nm (Debuys, *et al.*, 2000). Os dois Antranilatos comercializados são o Homomentil-N-acetil-antranilato e o Meradimato, ambos são considerados compostos estáveis e seguros (Bahia, 2003). O Meradimato, também pode ser denominado de Mentil-antranilato ou Ensilizol (Kullavanijaya and Lim, 2005). Este filtro é um UVB fraco, absorve principalmente a porção do espectro do UVA-II (Rai and Srinivas, 2007), com um pico máximo a 340 nm. Comparativamente com as Benzofenonas é menos utilizado e menos efetivo (Kullavanijaya and Lim, 2005).

iii. Dibenzoilmetanos e derivados

Os Dibenzoilmetanos ou dicetonas são idênticos às Benzofenonas, mas diferem pelas suas propriedades de tautomerismo *ceto-enol*, ou seja, capacidade de mudar livremente de uma forma isomérica para outra, mantendo o equilíbrio entre as formas. A forma enólica possui um comprimento de onda máximo a aproximadamente 345nm, conferindo proteção contra os UVA (Bahia, 2003). No entanto, têm alguma eficácia de absorção no UVB, sendo portanto filtros muito populares na UE. Como desvantagem, alguns casos de sensibilização e fotossensibilização estão descritos (Sociedade Portuguesa de Dermatologia Sol e Pele, s.d.).

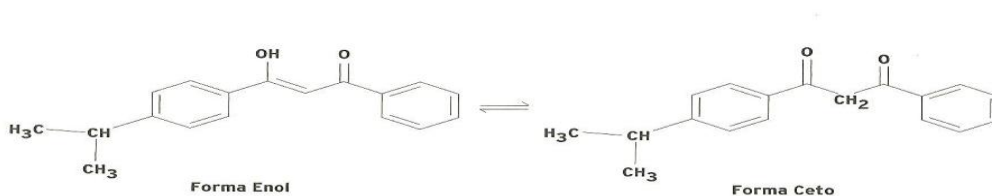


Figura 12- Representação esquemática do tautomerismo *ceto-enol* do 4-isopropildibenzoilmetano (adaptado de Bahia, 2003).

✓ Avobenzona

A Avobenzona é o grupo principal desta família química, sendo muito utilizado na UE (Debuys, *et al.*, 2000). A Avobenzona revolucionou a proteção contra os UVA (Balogh, *et al.*, 2011), pois o FDA aprovou como o primeiro agente orgânico efetivo contra os UVA-I (Sambandan and Ratner, 2011; Wang, *et al.*, 2010). Apresenta um perfil de absorção entre os 310 e 400 nm (Balogh, *et al.*, 2011). Os compostos deste grupo, quando têm o grupo hidroxilo na posição *orto*, o pico máximo de absorção situa-se a 360 nm (Bahia, 2003; Wang, *et al.*, 2010).

Apesar desta eficácia, é fotolábil, ou seja, após uma hora de exposição à RUV, ocorre uma fotodegradação significativa, com perda de 50 a 90% da molécula (Balogh, *et al.*, 2011; Wang, *et al.*, 2010). Além disso, a Avobenzona também pode afetar a estabilidade de outros agentes ativos dos protetores solares, quando combinados na mesma formulação (Sambandan and Ratner, 2011). Para solucionar esta fotoinstabilidade e estabilizar a Avobenzona, podem-se combinar agentes como o Octocrileno e o Tinosorb S. Um exemplo, é a tecnologia de estabilização Helioplex, patenteado pela Neutrogena, que combina a Avobenzona, a Oxibenzona e o dietilhexil 2,6-naftalato, prevenindo desta forma a fotodegradação da Avobenzona (Sambandan and Ratner, 2011).

iv. Mexoryl SX

Também pode ser classificado como Ácido tereftalideno dicânfora sulfónico ou Ecamsule. Foi desenvolvido pela L'oreál®, Paris e patenteado em 1982 (Balogh, *et al.*, 2011). No entanto, só em 2006, é que este agente de banda larga foi aprovado pela FDA (Balogh, *et al.*, 2011; Sambandan and Ratner, 2011).

O Mexoryl SX é um filtro orgânico fotoestável e efetivo a absorver a radiação entre 290-400nm, com um pico máximo de absorção a 345 nm. É, portanto um protetor solar de amplo espectro, mas tem maior capacidade absorptiva dos UV na série dos UVA (Antoniou, *et al.*, 2008).

Em seres humanos, a aplicação de Mexoryl SX antes da exposição aos UVA, tem evidenciado que previne alterações induzidas na pele pela RUV, tais como pigmentações, hiperplasia epidermal, diminuição da hidratação da pele e da elasticidade (Seite *et al.*, 1998 *cit. in* Kullavanijaya and Lim, 2005).

A utilização de Mexoryl SX, pode prevenir a formação de dímeros de pirimidina, o acúmulo da proteína p53, alteração na densidade das células de Langerhans e fotodermatoses (Sambandan and Ratner, 2011).

Após a exposição aos UV, a utilização de protetores solares que contêm Mexoryl SX, reduz ainda, a formação de ácido *cis*-urocânico e previne a diminuição do número de células de Langerhans, com consequente impacto na imunossupressão (Krien and Moyal, 1994, *cit. in* Kullavanijaya and Lim, 2005).

1.2. Agentes orgânicos dos filtros UVB

Os agentes orgânicos em relação à proteção contra a radiação UVB, absorvem a energia dos UVB e transformam-na em calor. Neste grupo incluem-se o PABA e derivados, Cinamatos, Salicilatos, Octocrileno, Ensulizol e Derivados da cânfora (Reyes and Vitale, 2012).

i. PABA e derivados

O PABA (ácido *p*-aminobenzóico) pertence à classe dos aminobenzoatos, com um pico de absorção máximo a 283 nm. Este, foi o primeiro filtro aprovado pela FDA, sendo a formulação comercial patenteada em 1943 (Palm and O'Donoghue, 2007; Sambandan and Ratner, 2011). Este agente é eficaz contra a radiação UVB e possuem características de resistir à imersão em água e à transpiração (Sambandan and Ratner, 2011).

No entanto, apresenta várias limitações: i) penetra na pele (Antoniou, *et al.*, 2008) possui elevada capacidade de se ligar aos queratinócitos e produzir coloração na pele; ii) mancha as roupas; iii) a sua utilização inclui um veículo alcoólico, ou seja, a concentração permitida de PABA é 5% em 50% ou 60% de álcool base; iv) pode provocar reações adversas, possibilidade de ocorrer reações fotoalérgicas e alergias de contacto e v) a utilização de produtos PABA, pode estar relacionado com o desenvolvimento de carcinogénese (Balogh, *et al.*, 2011; Palm and O'Donoghue, 2007; Rai and Srinivas, 2007; Sambandan and Ratner, 2011). A carcinogénese provocada pelo PABA foi demonstrada *in vitro*, mas não mostrou ser significativa, em estudos *in vivo* (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Devido a estas limitações, surgiram na década de 80 os produtos livres de PABA, ou também denominados PABA-*free*. Estes foram introduzidos como os ésteres de PABA, tendo menor reatividade e alergenicidade (Balogh, *et al.*, 2011). Esta segunda geração de aminobenzoatos é mais vantajosa relativamente ao PABA, nomeadamente pela sua substantividade e bom perfil de segurança. (Balogh, *et al.*, 2011; Kullavanijaya and Lim, 2005; Palm and O'Donoghue, 2007).

Na UE os ésteres de PABA aprovados são o etilhexil dimetil PABA e o PEG-25 PABA (Jeanmougin, 2005). Já nos EUA, a FDA aprova como único éster de PABA, o Etilhexil dimetil PABA, que designa por Padimato O. Este agente também pode adquirir outras designações, tais como octil-dimetil-PABA ou 2-etilhexil- ρ -dimetilaminobenzoato (Balogh, *et al.*, 2011; Kullavanijaya and Lim, 2005; Palm and O'Donoghue, 2007). O Padimato O caracteriza-se por ter um pico de absorção máximo a 311nm (Kullavanijaya and Lim, 2005; Palm and O'Donoghue, 2007). Embora seja um dos filtros com elevada potencialidade de absorver os UVB, equiparado com o PABA, é menos fotoprotetor (Rai and Srinivas, 2007). Por outro lado, pode ser associado com grande compatibilidade a uma extensa variedade de veículos cosméticos (Rai and Srinivas, 2007) ou, adicionado a outros filtros solares para aumentar o SPF dos fotoprotetores (Sambandan and Ratner, 2011). Atualmente, é mais utilizado em produtos capilares do que em produtos para a pele (Palm and O'Donoghue, 2007; Sambandan and Ratner, 2011).

ii. Cinamatos

Os Cinamatos surgiram para substituir os derivados do PABA (Rai and Srinivas, 2007) e são caracterizados por provocar baixa irritabilidade. Estes filtros são bastantes populares na UE e EUA, mas apresentam substantividade reduzida, sendo muitas vezes combinados com outros filtros solares (Balogh, *et al.*, 2011). Porém, exibem como limitações, fotoinstabilidade, uma resistência à água reduzida, necessitam de reaplicação frequente e são menos potentes que o Padimato O (Sambandan and Ratner, 2011).

A classe dos Cinamatos é composta por uma grande variedade de derivados (Bahia, 2003). Os mais utilizados são o Octinoxato e o Cinoxato. O Octinoxato, pela INCI é denominado de 2-etilhexil- ρ -metoxicinamato ou 4-metoxicinamato de octilo (OMC) (Wang, *et al.*, 2010). O Octinoxato, têm um pico máximo de absorção no comprimento de onda de 311nm, sendo o absorvedor UVB mais potente atualmente em uso. Por outro lado, o Cinoxato ou também conhecido por 2-etoxitil- ρ -metoxicinamato possui o pico máximo de absorção a 289 nm e menos utilizado como filtro solar (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Os Cinamatos, nomeadamente o OMC, sofrem isomerização *cis-trans*, mas apresentam boa fotoestabilidade, tendo somente 4,5% da perda da atividade por transformação irreversível da molécula por exposição à luz solar (Bahia, 2003).

A combinação de OMC e Avobenzona origina a fotolabilidade e compromete a proteção contra os RUV (Wang, *et al.*, 2010).

A absorção sistémica de OMC tem sido avaliada, mas ainda não há consenso relativamente à sua toxicidade (Antoniou, *et al.*, 2008).

iii. Salicilatos

Os Salicilatos apresentam proteção contra os UVB (Balogh, *et al.*, 2011; Wang, *et al.*, 2010), sendo absorvedores fracos, são muitas vezes associados com outros filtros UV (Rai and Srinivas, 2007) e, utilizados em concentrações relativamente elevadas, de modo a aumentar o efeito protetor face aos UVB (Kullavanijaya and Lim, 2005; Sambandan and Ratner, 2011).

Estruturalmente, os Salicilatos são compostos por um grupo de componentes aromáticos e considerados um dos agentes ativos mais antigos, disponíveis nos filtros solares comerciais (Palm and O'Donoghue, 2007). Por outro lado, por serem hidrofóbicos, podem ser utilizados como solventes de filtros solares pouco solúveis, como é o caso das Benzofenonas (Balogh, *et al.*, 2011; Sambandan and Ratner, 2011).

Apresentam como características, uma substantividade e fotoestabilidade elevada, resistência à imersão em água (Balogh, *et al.*, 2011; Palm and O'Donoghue, 2007) e as reações de fotocontacto e sensibilização são raras (Antoniou, *et al.*, 2008).

Os componentes dos Salicilatos aprovados pela FDA são o etilhexil salicilato ou também denominado de Octilsalicilato; o Homossalato e o Salicilato de trietanolamina (Palm and O'Donoghue, 2007; Sambandan and Ratner, 2011; Wang, *et al.*, 2010). No entanto, na UE os utilizados são o etilhexil salicilato e o Homossalato (Jeanmougin, 2005).

O Octilsalicilato possui um pico máximo de absorção a 307 nm, enquanto o Homossalato têm um pico de absorção máxima a 306 nm. Ambos os agentes ativos são utilizados para melhorar a substantividade e reduzir a fotodegradação de outros agentes como Oxibenzona e a Avobenzona, incluídos nos protetores solares (Antoniou, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005). O Salicilato de trietanolamina também é utilizado como agente protetor, mas devido à sua substantividade e solubilidade em água é mais usado em preparações capilares (Kullavanijaya and Lim, 2005).

iv. Octocrileno

Atua bloqueando a transmissão da RUV entre os 290-360 nm (Palm and O'Donoghue, 2007), com o pico de absorção máximo aos 303 nm (Kullavanijaya and Lim, 2005). O Octocrileno, também denominado de 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, é um composto apolar, adequado para ser utilizado em filtros solares resistentes à água. Por outro lado, é fotoestável (Kullavanijaya and Lim, 2005), possui um perfil seguro e baixa tendência para causar irritação, fototoxicidade ou alergia. Outra vantagem, associada a este agente, é que pode ser facilmente incorporado nos protetores solares tipo gel (Palm and O'Donoghue, 2007).

Como abrange o amplo espectro dos UVB, a sua substantividade fica reduzida, o que torna um filtro UV menos funcional. Por esta razão, é usualmente combinado com outros agentes UV para aumentar o SPF de um produto solar (Palm and O'Donoghue, 2007). O Octocrileno usado em combinação com outros agentes ativos dos protetores solares, como a Avobenzona, contribui para a estabilidade global de uma formulação (Rai and Srinivas, 2007).

As maiores desvantagens estão relacionadas com a sua dificuldade na produção, mais especificamente, é difícil de integrar nos protetores solares e, do ponto de vista económico, tem elevado custo, o que impede o seu uso em grande escala (Palm and O'Donoghue, 2007; Sambandan and Ratner, 2011).

v. Ensulizol

O Ensulizol pertence à família química dos finilbenzimidazóis e pode apresentar outras designações, como ácido 2-fenil-benzimidazol-5-sulfónico (PBSA) (Palm and O'Donoghue, 2007). Este agente, bloqueia a radiação nos comprimentos de onda de 290-320 nm (Palm and O'Donoghue, 2007), com um pico máximo de absorção a 310 nm (Kullavanijaya and Lim, 2005). É um filtro seletivo para os UVB mas, permite a transmissão completa dos UVA (Palm and O'Donoghue, 2007; Rai and Srinivas, 2007).

Este agente é bem tolerado e raramente ocorrem irritações, sensibilizações, fototoxicidade ou alergia (Palm and O'Donoghue, 2007) e muitas vezes, é adicionado aos protetores solares que incluem filtros orgânico e inorgânicos, para aumentar o SPF (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Apesar da sua reduzida participação no mercado dos protetores solares, é principalmente encontrado em cosméticos hidratantes de uso diário (Palm and O'Donoghue, 2007).

vi. Derivados da cânfora

Estes filtros UVB não são aprovados pela FDA, no entanto, na UE são aceites (Hexsel, *et al.*, 2008). São compostos bicíclicos e a maioria são sólidos, sendo que um exemplo destes compostos é o 4- metilbenzilideno de cânfora, com elevada fotoestabilidade (Bahia, 2003). Os derivados de cânfora, são moderadamente efetivos contra a absorção dos UVB e com um pico máximo de absorção a 300nm (Hexsel, *et al.*, 2008).

1.3. Filtros orgânicos de amplo espectro

Com o aumento da necessidade da utilização de agentes que atuem contra o UVA e UVB e do melhoramento da fotoestabilidade das formulações, foram introduzidos os filtros de nova geração Mexoryl SX e Mexoryl XL, produzidos pela L'oreal®, Paris; assim como o Tinosorb M e o Tinosorb S, criados pela Ciba Specialty Chemicals, Switzerland (Lautenschlager, *et al.*, 2007).

O Mexoryl XL e os Tinosorbs ainda não estão aprovados nos EUA e Japão, no entanto, na UE, fazem parte da lista de filtros UV permitidos pelo *Council Directive of the European Committee*, mas a sua utilização tem sido regularmente questionada (Lautenschlager, *et al.*, 2007).

i. Mexoryl XL

Também pode ser chamado de Drometrizol trisiloxano ou Silitriazol, pertencente à classe do hidroxibenzotriazol, desenvolvido pela L’Oreal. Este filtro, de amplo espectro é foto-estável e mais efetivo na faixa dos UVA-II (Antoniou, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005). Em combinação com o Mexoryl SX, apresenta o aumento da capacidade de proteção dos UVA (Balogh, *et al.*, 2011).

Na comunidade dermatológica Europeia tem sido muito utilizado, desde 1998, podendo ser encontrado nos produtos Europeus da linha Anthelios, pertencentes a La Roche Posay. Este foi portanto, o primeiro protetor solar de largo espectro disponível na Europa (Palm and O’Donoghue, 2007), mas ainda não foi aprovado pela FDA (Balogh, *et al.*, 2011).

O Mexoryl XL consiste em dois grupos químicos: o 12- hidroxifenilbenzatriazol, que absorve tanto UVA como UVB e a cadeia de siloxano, caracterizada por ser lipofílica (Antoniou, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005). O espectro de absorção situa-se entre os comprimentos de onda de 290-320 nm, com um pico máximo de absorção a 303 nm e, a 320- 360 nm, com um λ máximo a 344 nm (Antoniou, *et al.*, 2008).

Ambos os Mexoryls, raramente provocam reações alérgicas (Antoniou, *et al.*, 2008) e ambos protegem contra a indução de pigmentação e têm mostrado efeito sinérgico quando combinados (Lautenschlager, *et al.*, 2007).

ii. Tinosorb S

Também pode ter outras denominações, como bis-etilexiloxifenol-metoxi-feniltriazina bemotrizinol ou Anisotriazina. O Tinosorb S é um óleo solúvel num filtro UV absorvedor de largo espectro, que oferece proteção contra os UVB (λ máximo a 310nm) e contra os UVA (λ máximo a 343nm) (Antoniou, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005). É considerado um filtro solar fotoestável, mas pode aumentar a fotoestabilidade, quando combinado com a Avobenzona e o OMC (Antoniou, *et al.*, 2008; Rai and Srinivas, 2007).

iii. Tinosorb M

Também pode ser chamado de metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol ou bisoctriazol (Hexsel, *et al.*, 2008). O Tinosorb M absorve tanto o espectro dos UVA como o UVB, no entanto, a absorção é mais forte no UVB, com um comprimento de onda máximo a 360 nm e a 303 nm (Antonίου, *et al.*, 2008). Foi desenvolvido na Europa, Switzerland, e tem mostrado ser um protetor solar de amplo espectro (Kullavanijaya and Lim, 2005). Foi aprovado na Suíça em 1999 e nos países da União Europeia e Brasil em 2000 (Bahia, 2003).

É a primeira classe de filtros que combina os filtros orgânicos e inorgânicos, pelo que, reflete, absorve e dispersa a radiação UV. Relativamente às suas características, é fotoestável e, pelas suas partículas serem relativamente grandes, a absorção sistémica é pequena (Antonίου, *et al.*, 2008). É composto por um líquido incolor de partículas orgânicas microfinas, que podem ser dispersas na fase aquosa da formulação fotoprotetora (Antonίου, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005).

Ambos os Tinosorbs atuam como compostos ativos na prevenção do envelhecimento cutâneo (Balogh, *et al.*, 2011). Mais especificamente, estes dois filtros têm elevada estabilidade, devido à sua estrutura molecular, o que facilita a dissipação de energia incidente em transferência de calor intramolecular e relaxamento vibracional. Portanto, não são formados ROS ou produtos da decomposição fotocatalítica. Por outro lado, os Tinosorbs conseguem estabilizar a Avobenzona e o OMC (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Tabela 3 - Lista de filtros orgânicos e inorgânicos, incluídos nos fotoprotetores e autorizados pelas agências regulamentadoras da Austrália, União Europeia (EU) e Estados Unidos América (EUA) (adaptado de Reyes and Vitale, 2012).

- a) Indica o nome utilizado nos EUA
 b) INCI: Nomenclatura Química Internacional dos Nomes dos Ingredientes Cosméticos
 c) Aguarda registo da FDA

Nome INCI ^b	Sinónimos	Concentração máxima		
		Austrália	UE	EUA
i) Proteção frente ao UVA				
Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate	Benzimidazole Bisimidazylate Neo Heliopan AP	10%	10%	-
Drometrizole trisiloxane	Mexoryl XL Silatrizole	15%	15%	-
ii) Proteção frente ao UVA I				
Butyl methoxy dibenzoylmethane	Avobenzone ^a Eusolex 9020 Neo Heliopan 357 Parsol 1789 Univul BMDM	5%	5%	3%
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	Uvinul A Plus	10%	10%	
iii) Proteção frente UVA II				
Menthyl anthranilate ^a	5-Methyl-2-(1-methylethyl) cyclohexanol-2-aminobenzoate Menthyl 2-aminobenzoate Meradimate Neo Heliopan MA	5%	-	5%
iv) Proteção frente aos UVB				
Isoamyl p-methoxycinnamate ^c	Amiloxate Neo Heliopan E-1000	10%	10%	10%
Diethylhexyl butamido triazone ^c	Iscotrizinol Uvasorb HEB	-	10%	3%
3-Benzylidene camphor	Mexoryl SDS 20 Unisol - S22	-	2%	-
Benzylidene camphor sulfonic	Meroxyl SL	6%	6%	-
Camphor benzalkonium methosulfate	Meroxyl SO	6%	6%	-
Cinoxate ^a	2-Ethoxyethyl para-methoxycinnamate	6%	-	3%
4-Methylbenzylidene camphor	Enzacamene Eusolex 6300 Neo Helipan MBC Parsol 5000 Univul MBC 95	4%	4%	4%

Veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção

Nome INCI ^b	Sinónimos	Concentração máxima		
		Austrália	UE	EUA
Ethylhexyl triazone ^c	Octyl triazone Univul T 150	5%	5%	5%
Homosalate ^a	Eusolex HMS Homomenthyl salicylate Neo Heliopan HMS	15%	10%	15%
Ethylhexyl methoxycinnamate	Escalol 557 Eusolex 2292 Neo Heliopan AV Octinoxate Octyl methoxycinnamate ^a Parsol MCX Tinosorb OMC Univul MC	10%	10%	7,50%
Ethylhexyl salicylate	Escalol 587 Eusolex OS Neo Heliopan OS Octisalate Octyl salicylate ^a Univul 0-18	5%	5%	5%
PABA ^a		-	5%	15%
Ethylhexyl dimethyl PABA	Escalol 507 Eusolex 6007 Octyl dimethyl PABA Padimate Ao	8%	8%	8%
PEG-25 PABA	Unipabol U-17 Univul P-25	10%	10%	-
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	Ensulizole Eusolex 232 Neo Heliopan Hydro Parsol HS Phenylbenzimidazole ^a	4%	8%	4%
Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor	Meroxil SW Polymer of N-[(2 and 4)-[(2-oxoborn-3-ylidene)methyl]benzyl] acrylamide	-	6%	-
TEA-salicylate	Triethanolamine salicylate Trolamine salicylate ^a	12%	-	12%
v) Proteção frente ao UVA e UVB				
Benzophenone 5	Sulisobenzone sodium	10%	5%	-

Veiculação de filtros solares utilizados na fotoproteção

Nome INCI ^b	Sinónimos	Concentração máxima		
		Austrália	UE	EUA
Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine ^c	Bemotrizinol Bemotrizinolum Tinosorb S	10%	10%	10%
Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid ^c	Ecamsule ^a Mexoryl SX	10%	10%	10%
Methylene bis-benzotriazolyltetramethylbutylphenol ^c	Tinosorb M	10%	10%	10%
Titanium dioxide ^a	E171 CI 77891 Eusolex T/T -2000/T -AQUA/T -45D MT Sunveil Tioxide Univul TiO2 UV-Titan	25%	25%	25%
Zinc oxide ^a	CI 77947 Pigment white 4	Sem limite	-	25%
vi) Proteção frente ao UVA II e UVB				
Benzophenone 8	Dioxybenzone ^a	3%	-	3%
Octocrylene ^a	Escalol 597 Euxolex OCR Heliopan 303 Octocrilene Parsol 340 Univul N-539	10%	10%	10%
Benzophenone 3	Escalol 567 Eusolex 4360 Neo Heliopan BB Oxybenzone ^a Tinosorb B3 Univul M40	10%	10%	6%
Polysilicone-15	Parsol SLX	10%	10%	-
Benzophenone 4	Escalol 577 Sulisobenzone ^a Univul MS 40 Uvasorb S5	10%	-	10%

2. Caracterização dos filtros inorgânicos

i. Óxido de zinco (ZnO) e Dióxido de titânio (TiO₂)

Os filtros solares inorgânicos são representados por dois óxidos metálicos, o Dióxido de titânio (TiO₂) e o Óxido de zinco (ZnO), aprovados pela COLIPA e pela FDA (Flor, *et al.*, 2007; Wang, *et al.*, 2010). Dependendo do tamanho da partícula, o TiO₂ e o ZnO, protegem contra a radiação UV, através de duas formas, tanto por reflexão como por absorção (Kullavanijaya and Lim, 2005; Lautenschlager, *et al.*, 2007). Os óxidos metálicos são capazes de refletir e dispersar a luz Visível, radiação UV e Infravermelho, atuam portanto, ao longo do amplo espectro de radiação (Antoniou, *et al.*, 2008; Palm and O'Donoghue, 2007; Sambandan and Ratner, 2011).

Estes filtros representam atualmente, a forma mais segura e eficaz de proteger a pele, pois são fotoestáveis, ou seja, não reagem com os filtros orgânicos. Por outro lado, apresentam baixo potencial de causar alergias ou sensibilização, sendo geralmente recomendados para crianças, para indivíduos com pele sensível ou com doenças fotossensibilizantes e para indivíduos com história prévia de alergia a um filtro solar, (Flor, *et al.*, 2007; Lautenschlager, *et al.*, 2007; Palm and O'Donoghue, 2007; Wang, *et al.*, 2010).

Os filtros inorgânicos são compostos por partículas de grande tamanho e tem índices refrativos (RI) elevados, o ZnO possui um índice refrativo igual a 1,9 enquanto, o TiO₂ tem um índice refrativo de 2,6, o que explica a sua aparência branca quando aplicado na pele, característica pouco satisfatória para os consumidores (Wang, *et al.*, 2010). Estes produtos solares são cosmeticamente pouco aceitáveis e comedogênicos, devido à sua natureza opaca e oclusiva (Lautenschlager, *et al.*, 2007; Wang, *et al.*, 2010). As partículas dos filtros inorgânicos também são grandes e têm baixa dispersão, criando uma sensação arenosa quando o protetor solar seca (Wang, *et al.*, 2010).

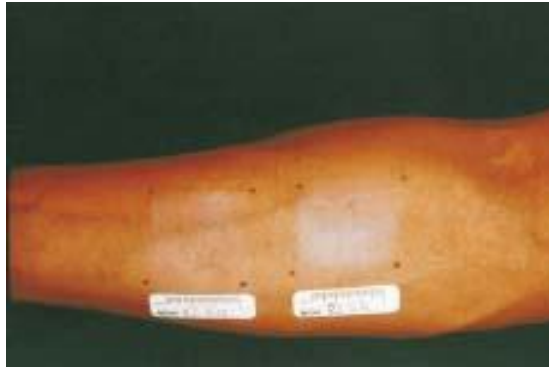


Figura 13- Demonstração da aplicação de um protetor solar de Dióxido de titânio (lado direito), onde é possível de observar a camada espessa e o aspeto branco, comparativamente ao Óxido zinco (lado esquerdo), ambos aplicados com uma quantidade de 2mg/cm² (adaptado de Araujo and Souza, 2008).

Desta forma, os óxidos metálicos são frequentemente processados como microfinos ou nanopartículas. As nanopartículas refletem, espalham e absorvem UV e são transparentes na pele, o que torna o produto cosmeticamente aceitável (Antoniou, *et al.*, 2008). O tamanho original das partículas corresponde ao intervalo entre 200-500 nm, com a utilização da forma micronizada, o tamanho dos Óxidos metálicos foi reduzido para 10-50 nm (Sambandan and Ratner, 2011).

O ZnO é um filtro UV de largo espectro, abrange predominantemente o espectro do UVA, nomeadamente o UVA-I, mas também é eficaz na série dos UVB, embora não seja tão seguro, como TiO₂ (Palm and O'Donoghue, 2007). Porém, a sua magnitude de proteção contra a RUV é mais baixa, quando comparada com os filtros orgânicos (Wang, *et al.*, 2010).

O TiO₂ é considerado também um filtro UV de largo espectro. A forma original é opaca, no entanto a forma micronizada é transparente. O TiO₂ microfino oferece proteção contra o UVB e UVA-II, mas quase não possui cobertura de fotoproteção no UVA-I. O Dióxido de titânio pode sofrer fotoreativação e induzir a formação de radicais livres, com conseqüente lesão celular, no entanto, esta evidência ainda não é uma hipótese apoiada (Palm and O'Donoghue, 2007).

As partículas de pequeno tamanho têm tendência a agregar e aglomerar, resultando numa diminuição da sua eficácia, tornando o produto novamente opaco (Lautenschlager, *et al.*, 2007; Palm and O'Donoghue, 2007). Para prevenir a coalescência das partículas de TiO₂, estas são revestidas com sílica ou com dimeticone, com a conseqüente diminuição da formação de ROS e aumento da fotoestabilidade dos agentes inorgânicos (Sambandan and Ratner, 2011). O encapsulamento é considerado uma nova abordagem terapêutica, que tem mostrado ser estável durante o fabrico e após a aplicação do produto na pele. Portanto, a eficácia destes filtros pode ser mantida (Kullavanijaya and Lim, 2005), permitindo o desenvolvimento dos protetores solares com filtros inorgânicos de elevada qualidade (Lautenschlager, *et al.*, 2007).

O óxido de ferro não é considerado um filtro solar, mas muitas vezes é adicionado às preparações cosméticas que contêm ZnO e TiO₂, para melhorar as formulações. Estes óxidos têm a capacidade de esconder a natureza opaca dos filtros inorgânicos, melhorando desta forma, a aceitação cosmética. Noutra perspetiva, ampliam a proteção face aos UVA, devido às suas propriedades de absorção (Kullavanijaya and Lim, 2005; Palm and O'Donoghue, 2007). Quando o óxido de ferro é adicionado às formulações que contêm ZnO, estes dois agentes atuam sinergicamente e a transmissão do UVA é reduzida (Palm and O'Donoghue, 2007).

A utilização de protetores solares com nanopartículas de Óxido de zinco e Dióxido de titânio tornaram-se bastante populares, o que gerou um aumento crescente da sua produção. Juntamente com esta nova tendência, surgiram questões de segurança, relacionadas mais especificamente com a penetração na pele e com o perfil de toxicidade das novas formulações (Wang, *et al.*, 2010). No entanto, vários estudos realizados *in vivo* e *in vitro*, em suínos, ratos (murinos) e em pele humana, demonstram que as nanopartículas de TiO₂ e ZnO, permanecem ao nível da camada córnea, não ocorre portanto, um aumento da penetração, quando comparadas com as partículas de tamanho original (Tan, 1996; Pirot *et al.*, 1996; Lansdown and Taylor, 1997; Dussert *et al.*, 1997; Lademann *et al.*, 1999; Pflucker *et al.*, 2001, Schulz *et al.*, 2002; Cross *et al.*, 2007; Gamer *et al.*, 2006; Mavon *et al.*, 2007, *cit. in* Wang, *et al.*, 2010).

A Comissão Europeia avaliou formulações solares com TiO₂ e ZnO nanométricos e os resultados mostraram que estes materiais não são tóxicos, irritantes, sensibilizantes ou fotossensibilizantes após aplicação tópica. Resumidamente, os filtros solares inorgânicos, contendo nanopartículas, são eficazes na proteção UV e possuem boa aceitação cosmética. Além disso, os resultados sugerem que o TiO₂ e o ZnO nanométricos não mostram maior poder de penetração e têm um bom perfil de segurança (Wang, *et al.*, 2010).

Os protetores solares inorgânicos podem ser formulados pela incorporação de ambos (TiO₂ e ZnO) ou, em combinação com os agentes dos filtros solares orgânicos, para obter níveis de proteção superiores (More, 2007).

ii. Geomateriais

A geologia médica é uma nova área emergente, que promove a utilização de Geomateriais, com grande interesse em termos de saúde pública. Os processos e os produtos geológicos, até então, eram conhecidos mais empirica do que cientificamente, como potencializadores de impactos mais negativos do que positivos, sobre a saúde do Homem e outros animais. Mas, atualmente, é facto reconhecido que os minerais são essenciais à vida e com uma vasta gama de aplicações em cosmética (Gomes, *et al.*, 2009).

Uma grande variedade de minerais tem sido utilizada para fins terapêuticos e cosméticos desde a pré-história. Entre os vários minerais de origem inorgânica, é possível distinguir a mica (Gomes and Silva, 2009).

A palavra mica, deriva do latim *micare*, que tem por significado brilho, devido à aparência brilhante deste mineral, especialmente em escalas pequenas (micrométricas). Constituem uma das matérias-primas com mais vasto campo de aplicações. Este facto deve-se, fundamentalmente, à natureza lamelar das partículas, mas também, devido às suas propriedades elétricas e à sua translucência, possibilitando a sua utilização na indústria dos cosméticos. Um dos aspetos a salientar, da abordagem deste tema, é o

alinhamento das micas ser paralelo ao substrato da pele. As micas utilizadas nos cosméticos, são naturais e utilizam partículas de maiores dimensões para fornecer brilho, atualmente são empregues na maquilhagem mineral. No entanto, se as partículas deste óxido metálico forem de reduzidas dimensões, o produto cosmético torna-se opaco e absorvente, podendo ser utilizado como filtro solar (Gomes and Silva, 2009).

Noutras perspetivas, quando a mica é utilizada em tintas, evita a deterioração das mesmas pela ação da luz ou quando é utilizada em plásticos, como agentes reforçantes, confere várias propriedades, entre elas, é de destacar a capacidade de resistir à radiação UV (Gomes and Silva, 2009).

Considerando as características anteriormente referidas, as micas poderão constituir uma alternativa viável aos filtros solares físicos habitualmente utilizados. No entanto, esta abordagem ainda não é conclusiva e serão necessários mais estudos para comprovar, de facto, a sua eficácia como filtro solar.

3. Efeitos biológicos da ação dos filtros solares

Os protetores solares são utilizados há vários anos para proteger a pele dos efeitos adversos da RUV (Kullavanijaya and Lim, 2005). A utilização adequada e regular de filtros solares demonstrou, em vários estudos, que evita o fotoenvelhecimento, que reduz no número de queratoses actínicas e carcinomas espinocelular, mas, não demonstrou a redução dos carcinomas basocelulares (Naylor *et al.*, 1995; Thompson *et al.*, 1993; Darlington *et al.*, 2003; Green *et al.*, 1999 *cit. in* Lautenschlager, *et al.*, 2007).

Também tem sido verificado que os protetores solares previnem o desenvolvimento de cancro de pele induzido pelo UV no rato, através da diminuição da formação de dímeros de ciclobutano pirimidina e, previne os efeitos imunológicos, como a diminuição de células de Langerhans e a supressão de hipersensibilidade (Kullavanijaya and Lim, 2005).

Através de outros estudos, demonstrou-se ainda que diminui o aparecimento de novos nevos em crianças (Palm and O'Donoghue, 2007; González, *et al.*, 2008; Lautenschlager, 2007; Baron, 2008, *cit. in* Balogh, *et al.*, 2011). Estudos em humanos, revelaram que o uso de filtro solar em crianças com um SPF 30, durante 3 anos, indicou uma redução de 30-40% de novos nevos, comparado com o grupo controlo de indivíduos, que usou apenas um veículo (Gallagher, *et al.*, 1999, *cit. in* Lautenschlager, *et al.*, 2007).

A utilização frequente de protetor solar pode diminuir os indicadores de envelhecimento, provocados pela RUV, tais como a formação de sardas, o aparecimento de pigmentações, a dilatação dos vasos sanguíneos e a perda de colagénio (Wang, *et al.*, 2010).

4. Fator de proteção solar (SPF)

Em 1956, Rudolf Schulze avaliou os protetores solares comerciais disponíveis, calculando o fator de proteção, que denominava de “Fator de Schulze”. O método Schulze foi utilizado durante vários anos nos países Europeus, como referência para avaliação dos protetores solares. O termo Fator de proteção solar (SPF) foi introduzido em 1974 por Franz Greiter (apenas uma nova denominação do “método Schulze”) (Schalka and Reis, 2011).

Em 1978, a FDA definiu o SPF e, após esta publicação, vários métodos foram propostos por Agências Reguladoras Internacionais, que também produziram monografias técnicas, descrevendo os procedimentos necessários para a realização do estudo clínico avaliando a eficácia fotoprotetora, através da determinação do fator de proteção solar (Schalka and Reis, 2011).

O SPF é um sistema de classificação numérico que indica o grau de proteção oferecido pelos produtos de proteção solar (Rai and Srinivas, 2007). É definido pela razão que compara o tempo necessário para a RUV provocar MED, numa pele protegida com filtro solar, em relação à MED na mesma pele não protegida pelo filtro. Procedimentos

acordados internacionalmente, definem uma pele protegida com uma quantidade de $2\text{mg}/\text{cm}^2$ de protetor solar aplicado (Rai and Srinivas, 2007; Schalka and Reis, 2011; Tofetti and Oliveira, 2006). O SPF é determinado em função da radiação UVB, que é a causadora de eritemas (Flor, *et al.*, 2007). Matematicamente pode ser obtido pela seguinte **Equação 1** (Schalka and Reis, 2011):

$$\text{SPF} = \frac{\text{MED (pele protegida)}}{\text{MED(pele não protegida)}} \quad (1)$$

Para determinar o SPF das formulações, existem 3 tipos de metodologias: a do FDA, utilizada nos EUA; a da COLIPA, utilizada na UE e a SAA, norma Australiana, utilizada na Austrália e Nova Zelândia (Araujo & Souza, 2008).

Tabela 4 - Principal característica do método *Internacional Sun Protection Factor Method* (ISPF), método padrão na Comunidade Europeia (adaptado de Schalka and Reis, 2011).

Metodologia	<i>International SPF Method 2006</i> COLIPA
Fonte de luz	Simulador solar com lâmpada de arco de Xénon
Voluntários	Máximo de 20 incluídos ≥ 10 para dados válidos
Fotótipos dos voluntários (Fitzpatrick)	I a III
Região de aplicação do produto padrão	Parte inferior das costas P1, P2, P3 ou P7 (SPF <20) P2 ou P3 (SPF ≥ 20)
Quantidade de aplicação	$2 \text{ mg} / \text{cm}^2 \pm 2.5\%$
Período de avaliação	15 a 30 minutos
Leitura do MED	16 a 24 horas
Determinação do SPF final	Valor do SPF médio do grupo
Critério estatístico/aceitação	IC 95% dentro do intervalo $\pm 17\%$ do SPF médio

A determinação do SPF de um protetor solar é realizada através do método *in vivo*, mas já foi igualmente proposto o método *in vitro* para auxiliar a respectiva determinação. Os resultados *in vivo* e *in vitro* (espectrofotometria) apresentam uma boa correlação para os protetores solares com filtros orgânicos. Segundo Mansur *et al.*, 1986 (*cit. in Flor, et al.*, 2007) a forma mais precisa de avaliar um protetor solar, deve ser realizada em voluntários humanos sob a luz do sol. Porém os métodos *in vitro* possuem grandes vantagens na previsão do SPF, antes da realização dos testes em seres humanos reduzindo, assim, o risco de desenvolver queimaduras quando os voluntários são submetidos aos testes *in vivo* (Flor, *et al.*, 2007).

O SPF determinado *in vitro*, é calculado por espectrofotometria, através de soluções diluídas que contêm o filtro solar. É, portanto, necessário verificar a curva de absorção obtida, mas também é importante calcular o fator de proteção solar, através da **Equação 2** simplificada:

320

$$SPF = FC \cdot \sum EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot abs(\lambda) \quad (2)$$

290

Em que:

FC = fator de correção (igual a 10), determinado de acordo com dois filtros solares conhecidos

EE (λ) = efeito eritematogénico da radiação em determinado λ - Tabelado

I (λ) = intensidade da luz solar no comprimento de onda (λ)

abs (λ) = absorvência da preparação em estudo em determinado λ

(Araujo and Souza, 2008; Bahia, 2003).

Relativamente à proteção contra a radiação UVA, atualmente, ainda não há nenhum método aceite (Kullavanijaya and Lim, 2005). O fator de proteção UVA (UVA-PF) pode ser medido *in vivo* ou *in vitro* (Kockler, *et al.*, 2012). O mais comum de utilizar, é o método *in vivo*, que inclui o IPD (pigmento imediato de escurecimento), PPD (pigmento de escurecimento persistente), e o fator de proteção no UVA (Kockler, *et al.*,

2012). Ambos os métodos *in vivo*, avaliam a foto-oxidação da melanina existente (Kullavanijaya and Lim, 2005).

O UVA-PF é definido como a razão entre a dose mínima de pigmentação (MPD) protegida pele protegida / pele não protegida (**Equação 3**). O UVA-PF são predominantemente medidores do UVA-II (320-400nm). Assim como o MED, o MPD é a quantidade de UVA necessário para produzir o primeiro pigmento de escurecimento observável (Sambandan and Ratner, 2011).

$$\text{UVA-PF} = \frac{\text{MPD protegido}}{\text{MPD não protegido}} \quad (3)$$

No entanto, o efeito protetor UVA pode ser também determinado *in vitro*, é baseado na forma do espectro de absorção do produto solar, obtido através de um espectrofotômetro, medido em placas de quartzo ou em biomembranas (Antoniou, *et al.*, 2008; Sambandan and Ratner, 2011). Avalia comprimentos de onda críticos (λ_c), que são definidos, como os comprimentos de onda abaixo do qual 90% dos protetores solares absorvem UV, entre os 290 a 400 nm. Tem sido demonstrado que os valores de comprimento de onda críticos são medidos na mesma unidade do SPF (Kullavanijaya and Lim, 2005; Rai and Srinivas, 2007; Palm and O'Donoghue, 2007). Quanto maior for o comprimento de onda crítico de um filtro solar, maior será a sua capacidade de absorver o UVA (Bahia, 2003).

Como o UVA tem um papel importante na imunossupressão, o IPF (fator de proteção imune) correlaciona de forma mais adequada o efeito protetor dos UVA nos protetores solares, do que o SPF, mas este tópico ainda se encontra em desenvolvimento (Antoniou, *et al.*, 2008; Kullavanijaya and Lim, 2005; Osterwalder and Herzog, 2009).

Resumidamente, os ensaios *in vivo* são preferíveis porque utilizam voluntários humanos e o fatores, como a fotoestabilidade e a substantividade dos protetores solares, são avaliados simultaneamente. Mas os ensaios são dispendiosos e os indivíduos teste são sujeitos a uma exposição elevada à radiação UVA. Além disso, a relevância clínica pode estar diminuída, pois os indivíduos que são submetidos ao teste, devem possuir um nível de pigmentação elevado, pondo em causa os resultados para indivíduos com fotótipos de pele mais baixo. Contrariamente, os ensaios *in vitro* são rigorosos, reprodutíveis, evitam preocupações sobre os testes em pele humana e são mais vantajosos em termos de custo-eficácia (Palm and O'Donoghue, 2007).

A Comissão Europeia recomenda apenas 4 categorias de proteção: i) baixa proteção (SPF 6,10); ii) proteção média (SPF 15,20,25); iii) proteção elevada (30, 50) e iv) proteção muito elevada (50+) (Osterwalder and Herzog, 2009).

Tabela 5- Categorias de proteção recomendadas pela Comissão Europeia (adaptado de Osterwalder and Herzog, 2009).

Categorias rotuladas	SPF	Fator de proteção UVA mínimo recomendado	Comprimento de onda crítico mínimo recomendado
Proteção baixa	6 10	1/3 dos rotulados no fator de proteção solar (SPF)	370nm
Proteção média	15 20 25		
Proteção elevada	30 50		
Proteção muito elevada	50+		

De acordo com as recomendações Europeias, não existe nenhum logótipo para os UVA, pelo que, nos rótulos deve aparecer indicado o SPF e a indicação de proteção contra o UVA. O protetor solar ideal é aquele que oferece uma proteção uniforme UVA/UVB (Osterwalder and Herzog, 2009).

A indicação de determinado valor de SPF não é garantia para obter eficácia, a quantidade e forma de aplicação do fotoprotetor têm influência (Schalka and Reis, 2011). Devido à importância destes fatores, são sugeridas três recomendações na rotulagem: i) resistente à água: definido como a capacidade do protetor solar manter as suas propriedades fotoprotetoras durante dois intervalos de 20 minutos (40 minutos no total), como moderada atividade na imersão em água; ii) à prova de água, protege até 80 minutos, de uma exposição contínua à água e iii) resistência à transpiração, protege até 30 minutos de uma transpiração excessiva contínua (Palm and O'Donoghue, 2007; Rai and Srinivas, 2007).

5. Eficácia dos protetores solares

Os protetores solares devem apresentar determinadas características para serem considerados seguros e eficazes: i) absorver a radiação entre a faixa dos 290-400 nm; ii) atóxico; iii) não sensibilizante, irritante ou mutagénico; iv) possuir estabilidade; v) baixa hidrossolubilidade; vi) não volátil; vii) solubilidade apropriada; viii) não ser absorvido pela pele; ix) não alterar a cor; x) não manchar a pele nem as roupas; xi) incolor; compatível com a formulação e material de acondicionamento para ter estabilidade no produto final e xii) boa aceitação cosmética e baixo preço (Flor, *et al.*, 2007; Purim and Leite, 2010).

A formulação de um protetor solar depende de vários fatores que influenciam a obtenção de um produto ideal (Milesi and Guterres, 2002). Para tal, na avaliação das formulações dos protetores solares é importante considerar o SPF, efeitos adversos, fotestabilidade e absorção percutânea dos agentes dos filtros solares (Varvaresou, 2006).

Os filtros solares podem ser incorporados em vários veículos. É, portanto, fundamental, que os filtros se dissolvam ou dispersem facilmente e de modo permanente, nos

veículos e nos seus componentes, para originarem preparações que formem um filme uniforme e homogêneo na superfície da pele e com aderência suficiente para resistirem à remoção pela água ou transpiração (Milesi and Guterres, 2002; Prista, *et al.*, 1992). Os veículos e outros componentes adicionados às formulações fotoprotetoras podem interferir com o SPF e podem interagir com o filtro, alterando a estabilidade da formulação e a eficácia da mesma (Milesi and Guterres, 2002).

A quantidade de fotoprotetor aplicado é um dos fatores mais importantes para uma proteção eficaz, uma vez que quantidade aplicada é inferior ($0,5$ e $1,5\text{mg}/\text{cm}^2$) à requerida em estudos ($2\text{mg}/\text{cm}^2$) e a aplicação é inadequada. Portanto, a atividade dos fotoprotetores fica comprometida e a fotoproteção falha devido à inadequação de aplicação do protetor solar e à diminuição da frequência de reaplicação. É recomendado que seja aplicado o protetor solar 20 minutos antes da exposição solar e que a reaplicação ocorra a cada 2 ou 3 horas depois da pele ter sido imersa em água ou, que tenha ocorrido transpiração (Kullavanijaya and Lim, 2005; Milesi and Guterres, 2002). A opacidade dos protetores solares inorgânicos e a oleosidade dos agentes orgânicos pode contribuir para uma aplicação inadequada e subsequentemente redução do SPF. Estudos demonstram que a quantidade normalmente aplicada é de apenas dois terços do protetor solar com filtros inorgânicos, comparando com os protetores solares com filtros orgânicos, devido ao facto de serem mais difíceis de espalhar (Diffey and Grice, 1997, *cit. in Flor, et al.*, 2007).

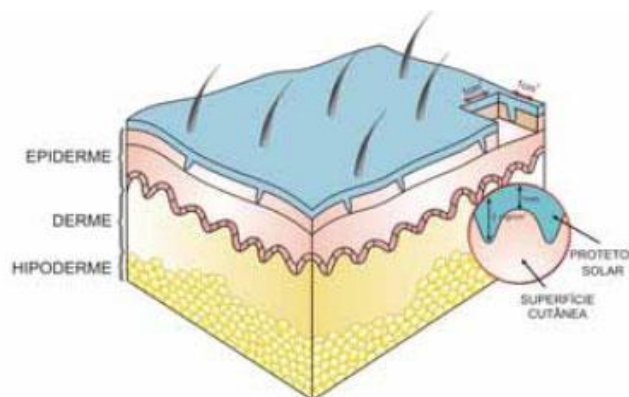


Figura 14- Representação esquemática da quantidade de filtro solar aplicado na pele, para permitir proteção até à camada basal epidérmica (adaptado de Schalka and Reis, 2011).

Os protetores solares, geralmente são aplicados em grandes superfícies corporais, sendo a eficácia determinada pela adesão do filtro à pele e pela não absorção percutânea dos mesmos. Portanto, os protetores solares devem exercer a sua ação nas camadas superiores da pele, nomeadamente na camada córnea. Um bom protetor solar deve permanecer na camada córnea e formar uma barreira contra a radiação UV, com permeação mínima para as camadas inferiores da pele, sem ocorrer absorção para a corrente sanguínea (Varvaresou, 2006).

A radiação UV induz a oxidação e a degradação dos filtros UV. A fotodegradação dos filtros contribui para a diminuição da fotoproteção e origina produtos da degradação dos mesmos, responsáveis pela indução de sensibilização e irritação. Para minimizar a fotodegradação podem ser utilizados vários métodos, entre os quais, a escolha do veículo adequado, utilização de filtros fotoestáveis em comprimentos de onda específicos e utilização de sistemas de libertação controlada. Outro problema relacionado com a fotoestabilidade é a foto-oxidação do produto na superfície da pele, quando a incidência de radiação e a quantidade de oxigénio disponível são maiores. As modificações químicas causadas na pele pela incidência de luz nos componentes da formulação, podem ser a causa de fototoxicidade e de alterações do SPF dos produtos. Este tipo de reação é a mais comum do que a fotorreação no produto embalado (Milesi and Guterres, 2002).

V. Desenvolvimento tecnológico de formulações contendo filtros solares

1. Principais veículos utilizados

Os protetores solares são preparações cosméticas, que têm várias formas de apresentação (Balogh, *et al.*, 2011). A maioria dos produtos para proteção solar são sistemas heterofásicos, na forma de emulsões, geles, sticks e sprays, ou então em sistemas mais simples, que só contém uma fase, na forma de óleo (Bahia, 2003).

A escolha correta do veículo utilizado no protetor solar é importante para a formulação final, para obter uma boa aceitação cosmética por parte do consumidor e conseguir um nível efetivo de SPF (Palm and O'Donoghue, 2007; Chorilli, *et al.*, 2006). Além disso, também determina a eficácia dos protetores solares, ou seja, para manter as propriedades fotoprotetoras e a fotoestabilidade dos filtros UV, os veículos dos protetores solares não devem interagir com os agentes ativos (Sambandan and Ratner, 2011).

Adicionalmente, o veículo deve ser homogêneo e permitir a obtenção de um produto estável, com resistência à água, não gorduroso e não irritante, inodoro, seguro, económico, de fácil aplicação e ser capaz de potenciar o efeito do filtro solar (Milesi and Guterres, 2002).

i. Emulsões

Os cremes e as loções apresentam-se sob a forma de emulsões. Estas são dispersões com duas fases imiscíveis entre si e, juntamente com o agente emulsivo, formam um sistema homogêneo (Chorilli, *et al.*, 2006). Na sua constituição, podem incorporar componentes tanto apolares (lipofílicos) como polares (hidrofílicos), por isso, são o tipo de veículo que apresenta maior proteção (Balogh, *et al.*, 2011; Flor, *et al.*, 2007). As emulsões água/óleo (A/O) apenas têm filtros solares lipofílicos e tornam o produto mais oleoso, o que faz com que este permaneça mais tempo no local de aplicação. As emulsões óleo/água (O/A) têm sido as mais utilizadas nos últimos anos, pois

possibilitam a incorporação de filtros hidrofílicos, que atuam sinergicamente com os filtros lipofílicos (Chorilli, *et al.*, 2006). Deste modo, incorporam vários filtros UV a baixo custo (Palm and O'Donoghue, 2007), disponibilizando uma grande diversidade de formulações (Sambandan and Ratner, 2011).

As formas mais utilizadas para a proteção solar são as loções em sistemas de emulsão O/A, devido à facilidade de espalhamento sobre a pele, no entanto, não são tão estáveis e fáceis de conservar e o SPF é menor relativamente às emulsões A/O. As emulsões A/O permitem resistência à água e, como muitos filtros são lipofílicos, a fase contínua destas formas confere maior proteção. A desvantagem está associada à sua característica gordurosa, mas pode ser colmatada pela substituição por silicones. Nos finais dos anos 90, surgiram as emulsões A/O bem diferentes das clássicas, ou seja, eram emulsões denominadas de *oil-free*, emulsões A/S (água em silicone). Os silicones substituíram com vantagem os óleos, devido à maior inércia química e à retenção na superfície da pele. Os silicones permitem incorporar grande conteúdo na fase interna aquosa e as formulações com silicones, quando bem estruturadas, a característica gordurosa desaparece. Também existem emulsões multifásicas, as denominadas emulsões múltiplas que podem ser de dois tipos: O/A/O e A/O/A, importantes do ponto de vista galénico, para armazenar filtros que se degradam na presença de outros. Estes são sistemas fisicamente instáveis, ou seja, inicialmente ocorre a coalescência das partículas internas e, em seguida, o rompimento da segunda interfase, resultando numa emulsão simples. Deste modo, a emulsão A/O/A passa a A/O e a O/A/O passa a O/A. No entanto, este processo não é imediato e pode ser retardado propositadamente e, assim, só são libertados os filtros quando o sistema atinge determinado grau de instabilidade (Bahia, 2003).

As loções são normalmente incorporadas em frascos e apresentam baixa viscosidade. Enquanto os cremes apresentam elevada viscosidade e a sua forma de apresentação é em frascos ou bisnagas (Chorilli, *et al.*, 2006).

As mousses são loções, caracteristicamente diferenciadas pela sua embalagem, mas não apresentam nenhuma vantagem relativamente aos outros produtos (Chorilli, *et al.*, 2006).

ii. Geles

O gel é um material semissólido num meio líquido, que juntamente com o agente gelificante forma retículo uniforme, onde o filtro solar, normalmente se encontra nos interstícios da malha. A incorporação de filtros solares num oleogel é fácil (Bahia, 2003; Chorilli, *et al.*, 2006).

Os geles apresentam grande aceitabilidade cosmética e existem quatro formas de gel que podem conter filtro solar: i) hidrogeles; ii) geles hidroalcoólicos; iii) oleogeles e iv) gel-creme (Bahia, 2003). Os geles oleosos apresentam as mesmas características de um óleo, no entanto, formam um filme mais espesso na pele e possibilitam a resistência à água (Chorilli, *et al.*, 2006). Relativamente aos óleos, apresentam uma proteção superior (Balogh, *et al.*, 2011). Os hidrogeles e os geles alcoólicos são facilmente aplicados, deixando sobre a pele um filme seco e transparente (Chorilli, *et al.*, 2006). Indivíduos com xerose ou dermatites irritantes não devem utilizar estes veículos (Palm and O'Donoghue, 2007). Existem, no entanto, diferenças entre o gel aquoso e o alcoólico, na medida em que o gel aquoso não apresenta resistência à água nem possibilita SPF elevados. Os geles hidroalcoólicos, permitem SPF mais elevados do que os aquosos, mas como desvantagem, pode ocasionar a desidratação da pele (Chorilli, *et al.*, 2006). A grande vantagem deste tipo de gel é que possibilita a incorporação de filtros lipofílicos. Os geles aquosos utilizam compostos como os derivados da celulose e os polímeros acrílicos. No entanto, é necessário evitar a adição de espessantes acrílicos, nos sistemas com Óxido de zinco, devido à formação lenta de acrilatos de zinco (Bahia, 2003).

O gel-creme é uma emulsão, que contém elevada percentagem de fase aquosa e baixo conteúdo oleoso, essencialmente estabilizadas por colóides hidrófilos (Chorilli, *et al.*, 2006). Estes veículos são os mais indicados para indivíduos com pele oleosa ou com acne recorrente (Sambandan and Ratner, 2011).

Nas preparações fotoprotetoras veiculadas em geles não devem ser utilizados filtros inorgânicos, pois mesmo utilizando formas nanomicronizadas, o gel adquire um aspeto opaco e poderá originar aglomerados visíveis. O problema destas preparações relaciona-se com a fraca proteção que oferecem, pois a presença de aglomerados no fotoprotetor,

conduz à formação de uma película não homogénea na pele, com consequente diminuição da fotoproteção (Flor, *et al.*, 2007).

iii. Sticks

São formas sólidas, constituídos misturas de ceras, óleos hidrogenados e vaselina, que podem ser combinados com filtros solares (Bahia, 2003). São geralmente utilizados para proteger pequenas áreas (Sambandan and Ratner, 2011), como as formulações labiais (Balogh, *et al.*, 2011), para aplicação na zona bucal ou sticks de maior largura, para proteção do nariz (Chorilli, *et al.*, 2006), orelhas e pálpebra inferior. Porém, são caros e não podem ser aplicados em todo o corpo (Palm and O'Donoghue, 2007).

iv. Spray

A utilização deste tipo de veículos tem sido aumentada nos últimos anos, devido à incorporação de filtros inorgânicos micronizados e de filtros orgânicos em sistemas de vesículas utilizando a nanotecnologia (Bahia, 2003).

O spray proporciona um fluxo contínuo e homogéneo (Bahia, 2003), mas é do tipo oleoso e, quando aplicado na pele, produz uma película fina (Chorilli, *et al.*, 2006). No entanto, a aplicação do protetor solar não ocorre uniformemente, podendo a proteção contra a RUV ficar comprometida (Palm and O'Donoghue, 2007).

v. Óleos

A formulação destes veículos é simples e, quando aplicados na pele, revelam facilidade de espalhamento, aderem com facilidade e são dificilmente removidos pela água. No entanto, são gordurosos e apresentam brilho na pele, sujam as roupas, aderem à areia e estão disponíveis a elevado custo (Chorilli, *et al.*, 2006). A proteção que este veículo confere é favorável, mas não atinge valores de SPF elevados (Balogh, *et al.*, 2011).

Tabela 6 - Veículos cosméticos utilizados nos protetores solares e o seu comportamento na pele (adaptado de Chorilli, *et al.*, 2006).

Forma de apresentação	Espalhamento	Sensação na pele	Resistência à água	Reaplicação
Emulsões: Cremes/Loções	Fácil (dependendo do produto)	Agradável	Sim	Menores
Mousses	Fácil	Agradável	Sim	Menores
Géis oleosos	Fácil	Oleosa	Sim	Menores
Géis aquosos	Fácil	Agradável	Não	Frequentes
Géis hidroalcoólicos	Fácil	Agradável	Sim	Menores
Géis-creme	Fácil	Agradável	Sim	Menores
Sticks	Fácil	Gordurosa	Sim	Menores
Spray	Fácil	Oleosa	Sim	Menores
Óleos	Fácil	Oleosa	Sim	Menores

2. Aditivos

Os aditivos são substâncias comuns adicionadas às formulações. Entre eles encontram-se os agentes emulsivos, conservantes, tampões, corretores do pH, antioxidantes e quelantes, utilizados para estabilização dos sistemas formados. Os aromatizantes são utilizados para agradar ao consumidor (Bahia, 2003). Porém, os perfumes são responsáveis por desencadear reações alérgicas e de fotossensibilização, de forma que a sua incorporação deve ser evitada (Prista, *et al.*, 1992).

Os emolientes e agentes emulsivos atuam sobre a espalhabilidade, capacidade de penetração na pele, nomeadamente no estrato córneo, e também podem alterar o espectro de ação de determinados filtros solares. Apresentam comportamento diferente para diferentes tipos de filtros solares, portanto devem ser selecionados de acordo com o resultado desejado. Constituem um exemplo, os ésteres isopropílicos e os óleos minerais, que têm boa espalhabilidade, mas a penetração na pele é reduzida, enquanto os emolientes como o óleo de amêndoas e o óleo de gergelim, atuam de forma contrária (Milesi and Guterres, 2002).

Os excipientes e alguns adjuvantes podem afetar a transmissão da radiação UV na camada córnea, podendo influenciar de forma positiva ou negativa (Prista, *et al.*, 1992). Quando o veículo possui capacidade para promover a hidratação da camada córnea, ou quando incorpora adjuvantes com capacidade humectante, a transmissão de luz aumenta através da camada córnea, constituindo um obstáculo à penetração cutânea. Pelo contrário, se o excipiente tiver capacidade para absorver a radiação ou se possui substâncias sólidas com capacidade refletora, a dispersão de luz é incrementada e a transmissão através da camada córnea processa-se com maior dificuldade (Prista, *et al.*, 1992).

Os antioxidantes têm como objetivo a diminuição dos radicais livres e são muitas vezes incorporados nos protetores solares, como adjuvantes, podendo atenuar os danos celulares provocados pelas radiações solares e diminuir os sinais de envelhecimento da pele. Entre os mais comuns, adicionados às formulações fotoprotetoras, destacam-se a vitamina C e E, betacaroteno (β -Caroteno) e os agentes inflamatórios (isoflavonas e polifenóis) (Balogh, *et al.*, 2011; Gilaberte and González, 2010; Purim and Leite, 2010). Quando os antioxidantes são associados aos filtros solares podem apresentar sinergismo.

VI. Metodologias para veiculação dos filtros solares

A nanotecnologia, particularmente a nanocosmética, é utilizada para a encapsulação dos ingredientes ativos e promove a utilização de vetores, com sistemas de liberação controlados.

Existem diversos tipos de partículas poliméricas, que podem ser utilizados como vetores. Dependendo do seu tamanho, podem ser classificadas como micropartículas e nanopartículas. Relativamente aos sistemas de liberação controlada, podem ser do tipo monolítico ou do tipo reservatório. Nos sistemas de liberação controlados do tipo monolítico, o ingrediente ativo encontra-se distribuído uniformemente e incluem as micropartículas. Em contrapartida, no sistema de liberação controlada do tipo reservatório, o ingrediente ativo está rodeado por uma membrana ou por um outro complexo molecular e incluem os sistemas coloidais. Existem vários sistemas coloidais: lipossomas, nanopartículas, ciclodextrinas, emulsões múltiplas A/O/A, lipoesferas, nanocápsulas e microemulsões. Entre estes, destacam-se neste trabalho os lipossomas, nanopartículas, lipoesferas e ciclodextrinas (Montero, 2000-2006).

Em relação à aplicação da nanotecnologia nas formulações dos protetores solares, existem duas estratégias distintas: i) a micro e a nanoencapsulação dos filtros UV orgânicos e inorgânicos, em transportadores com material biodegradável, que atuam como um dispositivo que controla a liberação e distribuição na pele e ainda bloqueiam a radiação UV e ii) a segunda estratégia é baseada na incorporação de filtros nanométricos dentro das formulações (Detoni, *et al.*, 2011).

A nanoencapsulação dos filtros UV orgânicos tradicionais é a mais recente tecnologia para melhorar a retenção na pele, fotoestabilidade e aumentar o bloqueio UV por parte das moléculas livres. A diminuição da penetração dos filtros orgânicos é promovida pela nanoencapsulação e como resultado ocorre a formação de um filme na superfície da pele (Detoni, *et al.*, 2011).

No que respeita à abordagem das partículas inorgânicas, os óxidos metálicos de tamanho micro e nanoencapsulados induzem um melhoramento tecnológico das formulações dos protetores solares (Doktorovova, *et al.*, 2009).

1 . Micropartículas

As micropartículas são partículas poliméricas esféricas e com um tamanho que varia de 1 a 250 μm (o diâmetro ideal $< 125 \mu\text{m}$). Este grupo inclui as microcápsulas, que são sistemas vesiculares, no qual o ingrediente ativo está confinado à cavidade rodeada por uma única membrana polimérica e as microesferas, são sistemas matriciais em que o ingrediente ativo está disperso na partícula (Saéz, *et al.*, 2004).

i. Microencapsulação

A microencapsulação dos ingredientes ativos dos protetores solares pode ser feita através do aprisionamento dos mesmos dentro de esferas de sílica (Antoniou, *et al.*, 2008), com um tamanho de 1 μm (Sambandan and Ratner, 2011). Este processo é denominado Tecnologia Sol-Gel (*UV pearls: sol gel technologies*, Bet Schemesh, Israel). Estas microsferas podem ser dispersas em veículos à base de água e a formulação final tem uma sensação agradável e transparente quando aplicado na pele (Varvaresou, 2006).

Ao utilizar esta técnica, as reações alérgicas e irritantes diminuem, porque os filtros UV não contactam diretamente com a pele. A microencapsulação resolve problemas de incompatibilidade entre diferentes filtros solares. Além disso, o material polimérico não absorve o RUV, mas aumenta a efetividade dos filtros UV utilizados (Antoniou, *et al.*, 2008; Sambandan and Ratner, 2011).

2 . Sistemas coloidais

Diferentes sistemas coloidais podem ser utilizados para a encapsulação de filtros solares:

i. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas artificiais, constituídas por fosfolípidos e colesterol, que podem veicular substâncias hidrófilas e lipofílicas, ou seja, são de natureza anfifílica e o seu tamanho, é dentro da faixa dos nanómetros. Os lipossomas, quando utilizados como vetores, possuem várias vantagens, sendo muito utilizados na área da cosmética, no entanto, são muito dispendiosos (Doktorovova, *et al.*, 2009).

Devido às suas propriedades lipofílicas, os filtros UV dos protetores solares podem ser incorporados dentro da bicamada fosfolipídica dos lipossomas. As vantagens da formulação do lipossoma tópica, incluem a redução dos efeitos adversos e incompatibilidades, aumento da acumulação da substância ativa no local de aplicação e a incorporação de uma grande variedade de substâncias hidrofílicas e lipofílicas (Doktorovova, *et al.*, 2009).

ii. Nanopartículas

As nanopartículas são usualmente definidas com um tamanho de partícula compreendida entre 1 a 100 nm (Hougaard, *et al.*, 2010). O termo nanopartícula inclui as nanocápsulas, nanoesferas e as nanoemulsoes, que diferem entre si pela sua composição e organização estrutural (Schaffazick and Gueterres, 2003). As nanopartículas são largamente utilizadas no aumento da proteção e na elevação do SPF, através da reflexão, espalhamento e absorção da radiação UV (Detoni, *et al.*, 2011). Atualmente, o único mineral aprovado pela Comissão Europeia, para ser utilizado em formulações de protetores solares, contendo nanopartículas, é o Dióxido de Titânio, enquanto nos filtros orgânicos não existe nenhuma restrição descrita (Doktorovova, *et al.*, 2009).

Alvarez-Román *et al.*, (2001) realizaram um estudo no qual utilizaram nanocápsulas para verificar a substantividade do filtro solar no estrato córneo. A pesquisa baseou-se em incorporar um filtro solar lipofílico (OMC), em nanocápsulas de polímero biodegradável com um núcleo oleoso, suspensas num gel. Os testes foram realizados *in*

vivo e *in vitro* e, foi comparado o gel contendo OMC e o gel contendo OMC em nanocápsulas. Os resultados obtidos demonstraram que a fotoproteção foi superior quando veiculados em nanocápsulas. Isto sugere, que o filme formado na superfície da pele pelas nanocápsulas, pode aumentar a fotoproteção (Milesi and Guterres, 2002).

✓ SLN e NLC

Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e vetores lipídicos nanoestruturados (NLC), estão entre os melhores sistemas de transporte, utilizados em cosméticos (Mihrianyan, *et al.*, 2012). As NLC, foram desenvolvidas para superar os problemas relacionados com a expulsão da substância ativa durante o armazenamento e possuem maior capacidade de carga (Doktorovova, *et al.*, 2009).

As SLN possuem um tamanho inferior a 1 µm e são partículas compostas por lípidos sólidos à temperatura ambiente. Os lípidos utilizados na sua produção são similares ou idênticos aos lipídicos existentes na pele (Doktorovova, *et al.*, 2009).

As vantagens de usar SLNPs e NLCs incluem a maior estabilidade dos agentes ativos no interior NPs (nanopartículas) de lípidos durante a armazenagem, propriedades de libertação modificada e boa oclusão da pele, que aumenta a permanência dos ingredientes ativos no estrato córneo (Mihrianyan, *et al.*, 2012).

As formulações de proteção solar, quando incorporam o filtro solar orgânico na matriz do sólido lípido ou na matriz lipídica, minimizam a penetração do mesmo na pele, ao mesmo tempo que dispersam a RUV que atinge a pele, exibindo um efeito sinérgico (Mihrianyan, *et al.*, 2012; Muller, *et al.*, 2002). As formulações com SLN formam um filme na pele, após a evaporação da água, fixam as moléculas do filtro solar dentro filme e conseqüentemente, o protetor solar permanece mais tempo na superfície da pele (Varvaresou, 2006). Por outro lado, também reduzem a quantidade de filtro solar adicionado à formulação diminuindo, desta forma, os efeitos secundários, enquanto mantêm o SPF (Mihrianyan, *et al.*, 2012; Muller, *et al.*, 2002; Varvaresou, 2006).

As SLN são nanopartículas de sólidos altamente cristalinos, que atuam particularmente como bloqueadores UV, espalhando a luz eficientemente (Muller, *et al.*, 2002). Desta forma, a concentração de filtro solar a adicionar à formulação pode ser diminuído, mantendo o SPF (Varvaresou, 2006).

Ao utilizar formulações de SLN, estudos *in vitro* e *in vivo*, mostram que a penetração da Oxibenzona diminui significativamente quando aplicada na pele (Varvaresou, 2006).

Noutra perspetiva, os filtros inorgânicos, nomeadamente o dióxido de titânio, são fotoreativos. Para reduzir a fotoreatividade dos filtros inorgânicos, realiza-se normalmente o revestimento das partículas. Esta nova estratégia tem sido explorada para melhorar o SPF, tanto mais que reduzem a quantidade de filtro adicionado às formulações. A utilização de cera de carnuba, na forma de nanopartículas de lípidos sólidos, para encapsular o TiO₂, tem sido proposta. Esta inovação das partículas melhora a atenuação dos UV por parte dos protetores solares inorgânicos e tem sido demonstrada através do melhoramento do SPF das substâncias. Além disso, estes novos veículos oferecem ao sistema, uma viscosidade melhorada, que permite uma melhor fixação da formulação na pele (Detoni, *et al.*, 2011).

iii. Lipoesferas

As lipoesferas são transportadores coloidais de reduzidas dimensões (0,2 - 100 µm), que consistem num núcleo lipídico, estabilizado pela camada de moléculas de tensoativo na sua superfície. Estes transportadores podem ser estruturas de vesículas, isto é, essencialmente compostas por fosfolípidos, como as micelas e os lipossomas, ou como uma estrutura particular, partículas de um sólido lípido (Doktorovova, *et al.*, 2009).

Na sua composição, possuem materiais biocompatíveis e biodegradáveis, similares aos existentes no estrato córneo, com afinidade química para a pele, fornecendo uma boa tolerabilidade *in vivo* (Doktorovova, *et al.*, 2009; Scalia and Mezzena, 2009).

Estes transportadores lipídicos coloidais são muito apropriados para serem utilizados como sistemas de transportadores de filtros solares, pois ocorre a encapsulação na matriz lipídica, suficiente para aumentar a fotoestabilidade e a libertação controlada. Desta forma, fornecem uma proteção suficiente do filtro solar nas camadas superficiais da pele e com libertação controlada (Doktorovova, *et al.*, 2009).

BMDBM é um dos filtros UVA mais eficiente, mas sofre decomposição quando exposto a radiação, o que diminui a sua eficácia. A incorporação em lipoesferas compostas por fosfatidilcolina hidrogenada e triasina consegue proteger o composto (Doktorovova, *et al.*, 2009).

Um exemplo das lipoesferas, são as Micropartículas Lipídicas (LMs), que podem ser utilizadas como sistemas de transporte dos filtros solares. Os LMs consistem num núcleo lipídico sólido, estabilizado pela camada de moléculas de tensoativo na sua superfície. As vantagens das micropartículas lipídicas passam pela elevada capacidade de carga para substâncias lipofílicas, como é o caso da maioria dos filtros UV, e pela diminuição da penetração na pele dos protetores solares encapsulados. Além disso, a sua matriz sólida, protege os ativos incorporados da decomposição (Scalia and Mezzena, 2009).

Investigações demonstram o efeito fotoestabilizador das LMs quando encapsulam filtros solares UV. Um estudo realizado por Scalia and Mezzena (2009) incorpora BMDBM nas LMs, juntamente com um filtro UVB, OCR (Octocrileno), atuando como filtro fotoestabilizador. Os resultados do presente estudo indicam que o pré-carregamento de BMDBM com OCR nas LMs é mais eficaz na melhoria da fotoestabilidade do filtro UVA, comparado com os LMs com BMDBM isolado. Além disso, ao contrário de estudos anteriores, as propriedades de fotoestabilização de micropartículas lipídicas foram avaliadas numa mistura de protetor solar típica de produtos comerciais de proteção solar e, portanto, simulando condições reais de utilização. As formulações desenvolvidas com base num carregamento dos LMs com BMDBM, fornece uma alternativa útil para os produtos convencionais que contenham este filtro UVA.

A utilização de vetores lipídicos baseados em SLN ou NLC e lipoesferas, promove uma excelente biocompatibilidade e capacidade de controlar a liberação de ingrediente ativo encapsulado. Além disso, os métodos de preparação são simples e os materiais necessários para a sua preparação não são caros (Doktorovova, *et al.*, 2009).

iv. Ciclodextrinas

As Ciclodextrinas são compostas por um oligossacarídeo cíclico com forma de um cone cortado e relativamente hidrofóbico no interior. Por conseguinte, possuem a capacidade de formar complexos de inclusão com um grande número de substratos em soluções aquosas. Esta propriedade conduz à sua aplicação na incorporação de compostos lipofílicos de tamanho apropriado nas suas cavidades hidrofóbicas, formando complexos de inclusão não covalentes. O fenómeno de complexação utilizando ciclodextrina, melhora a estabilidade ao ar e à luz da molécula, retardando a fotodegradação. Desta forma, as ciclodextrinas representam um transporte alternativo para prevenir a decomposição dos filtros solares, induzida pela radiação (Coelho, *et al.*, 2008; Doktorovova, *et al.*, 2009).

Os filtros solares encapsulados com ciclodextrinas, especificamente em β -ciclodextrinas, apresentam fotoestabilidade superior do que os mesmos filtros, na forma livre. Os estudos realizados para substâncias ativas isoladas (OMC; butilmetóxi-dibenzoilmetano; benzofenona-3) demonstraram que o aumento da estabilidade deve-se à inclusão do filtro solar na cavidade da ciclodextrina (Milesi and Guterres, 2002).

3 . Filtros UV nanométricos

Em relação à segunda estratégia, para aumentar a eficácia das formulações fotoprotetoras podem ser utilizados filtros nanométricos. Estes, são partículas capazes de espalhar, refletir e/ou absorver a radiação solar e, consistem em diferentes materiais que podem ser orgânicos e inorgânicos. A utilização de filtros nanométricos nos protetores solares permite aumentar o SPF, oferece amplo espectro de proteção UV e baixo potencial de causar irritação (Detoni, *et al.*, 2011).

4. *Enhancers ou boosters*

Novas técnicas têm sido investigadas para aumentar o SPF dos produtos solares, sem recorrer à introdução de novos filtros UV (Sambandan and Ratner, 2011). Atualmente as pesquisas estão centradas no aumento do SPF, sem aumentar a quantidade de filtro solar adicionada à preparação, tornando o produto mais barato e menos irritante. Substâncias capazes de aumentar o SPF são denominadas de *enhancers ou boosters* (Milesi and Guterres, 2002). Entre eles, destacam-se os polímeros de sunspheres e de silicones.

i. Sunspheres

A integração de novos microssistemas no veículo (*ingredientes hightech*), ou seja, de alta tecnologia, pode atenuar a intensidade da radiação ou aumentar a reflexão ou a dispersão, o que amplifica a fotoproteção (Bahia, 2003). A tecnologia Sunsphere é utilizada em várias aplicações industriais, no entanto, foi inicialmente pensada para utilização na proteção solar (Jones, 2005).

Sunspheres são copolímeros de estireno/acrilato que não absorvem a radiação UV mas aumentam a eficácia dos filtros ativos dos protetores solares (Antoniou, *et al.*, 2008).

O tamanho exterior da partícula tem influência sobre a opacidade do polímero no filme protetor. Com um diâmetro externo de aproximadamente 400 nm, a partícula é quase invisível e não é sentida aquando da aplicação por arrastamento do protetor solar. O interior é maximizado para permitir a dispersão mais eficiente da luz e a parede é suficientemente espessa para manter a partícula intacta (Jones, 2005).

Quando as sunspheres são fabricadas, as esferas estão cheias de água, mas quando o polímero é aplicado na pele, esta água interna migra para fora de forma irreversível, para deixar uma esfera oca, cheia de ar. Este ar vazio constitui a principal crítica para o desempenho ótimo do polímero. O ar no vazio possui um índice refrativo (RI) de 1,0, diferente do filme de protetor solar seco, que é de 1,4 a 1,5, sendo também diferente do

RI da concha do polímero que é de 1,6. Assim, como o RI é diferente do filme formado pelo protetor solar, ocorre uma dispersão mais eficaz da radiação. O vácuo atua, portanto, como um dispersor da radiação UV (Jones, 2005).

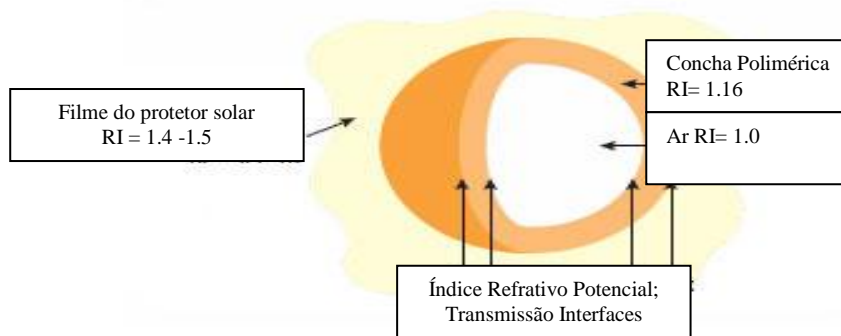


Figura 15- Refração da luz através SunSpheres (adaptado de Jones, 2005).

É importante evidenciar que o polímero não absorve radiação UV e portanto, não é um agente protetor solar ativo. As esferas são centros de dispersão eficientes, que melhoram a proteção UVA e UVB dos filtros orgânicos e inorgânicos (Jones, 2005).

Através da tecnologia sunsphere é formado um filme sobre a pele, que incorpora os ingredientes ativos UV. Consequentemente, a luz UV é dispersa dentro do filme para aumentar a absorção da radiação nociva e, também são conseguidos, maiores valores de SPF (Jones, 2005; Sambandan and Ratner, 2011). A existência de um grande número de partículas no filme protetor permite o espalhamento eficiente da radiação UV, desta forma, obriga a mudar a trajetória dos raios solares, aumentando assim o caminho óptico e a absorção da radiação, o que aumenta o valor de SPF no filme protetor (Bahia, 2003; Jones, 2005).

Utilizando a tecnologia sunspheres, há evidências que os espectros de absorção dos principais filtros UV aumentam o SPF. Quando filtros UVA, tais como a Avobenzona, são incluídos em sunspheres, a absorção dos UVA é melhorada (Jones, 2005).

O desempenho do polímero de sunsphere e a sua estabilidade foi demonstrada numa série de filtros solares, com vários princípios ativos e evidencia ser compatível com vários emolientes (incluindo silicones, óleos, esteres) e com emulsionantes e espessantes. Os polímeros de sunspheres foram encontrados para melhorar o SPF das formulações (Jones, 2005).

ii. Silicones

Segundo Asbill and Michniak, 2000 (*cit. in* Milesi and Guterres, 2002), os silicones têm mostrado ser eficientes, pois são resistentes à água, são facilmente aplicados e reduzem o potencial de causar alergias, devido à menor quantidade de filtro utilizado. Por outro lado, quando os silicones são adicionados às formulações, a eficácia fotoprotetora é superior e o produto final mais seguro. (Milesi and Guterres, 2002).

Um estudo realizado por Floyd *et al.*, 1997 (*cit. in* Milesi and Guterres, 2002), demonstrou que a utilização de cetil dimeticone copoliol (emulsionante) permitiu o desenvolvimento de formulações fotoprotetoras com elevado SPF, mesmo com uma quantidade de filtro UV ativo diminuído. O silicone utilizado é eficaz na formulação de emulsões A/O, portanto é possível concluir que a utilização de silicone melhora a eficácia, aparência e durabilidade do filtro solar. Além da redução do custo, devido à utilização de menos ativos, a eficácia é aumentada com a adição de silicones e a irritação na pele também é diminuída. O proposto silicone foi testado em sistemas com filtros orgânicos e inorgânicos, no entanto, os resultados foram negativos no que respeita à possibilidade de aumentar o SPF. Contudo, o cetil dimeticone associado ao TiO₂, resulta num aumento do SPF, mas o dióxido de titânio não se dispersa uniformemente no cetil dimeticone, formando agregados após aplicação (Milesi and Guterres, 2002).

Outro estudo, realizado por Janjua *et al.*, 2004 (*cit. in* Flor, *et al.*, 2007), com filtros orgânicos, sendo eles, 3-4(-metilbenzilideno), Benzofenona-3 e o Octilmetoxicinamato, determinados *in vivo*, para avaliar a penetração através da pele, concluíram que estes filtros orgânicos após aplicação, penetram substancialmente, sendo detetados na urina e no sangue dos voluntários. A utilização de esferas de silicone, dificulta a penetração das

moléculas dos filtros solares na pele, constituindo uma solução para contornar o problema de penetração dos filtros orgânicos na pele humana (Flor, *et al.*, 2007).

Através da análise destas novas abordagens tecnológicas, é possível evidenciar o importante papel atribuído à nanotecnologia na superação de inconvenientes associados aos protetores solares, através do melhoramento da fotoestabilidade, retenção cutânea, fator de proteção solar (SPF) e espectro de proteção (Detoni, *et al.*, 2011).

Conclusão

Ao longo dos anos tem-se verificado uma evolução na pesquisa de novos fotoprotectores, visando obter formulações, capazes de oferecer uma ampla proteção UV, à pele (Balogh, *et al.*, 2011).

Os protetores solares, também denominados de fotoprotetores, que são considerados produtos cosméticos pela Comunidade Europeia, integram filtros orgânicos e inorgânicos, capazes de proteger a pele contra a radiação UV. A pesquisa de novas moléculas de amplo espectro, que interceptem as radiações UVA e UVB, tornou-se o foco central da pesquisa. O progresso das formulações fotoprotetoras também, vai no sentido de associar filtros orgânicos de amplo espectro e filtros inorgânicos microparticulados, de forma a aumentar o efeito fotoprotetor.

Os filtros inorgânicos são eficientes contra a radiação UV, atuando ao longo do espectro de radiação solar e na proteção da pele. Estes filtros são preferíveis em relação aos orgânicos, pois possuem maior fotoestabilidade e geralmente não causam alergia ou sensibilização. Por isso, são recomendados para crianças e indivíduos com doenças fotossensibilizantes ou com propensão para alergia aos filtros solares. No entanto, formam um filme protetor espesso na pele que exibe uma coloração branca, característica cosmeticamente pouco aceitável. Os óxidos metálicos são processados a microfinos, tornando-se filtros de elevada qualidade e o produto, quando aplicado na pele, fica transparente.

A utilização de sistemas de libertação controlada com recurso à nano e micro encapsulação dos filtros solares, surge como melhoramento tecnológico dos atuais filtros, superando os inconvenientes associados a estes. Esta recente tecnologia melhora a retenção cutânea dos filtros solares na pele, fotoestabilidade, incompatibilidade entre filtros, redução da quantidade de filtro adicionado à formulação e aumenta o bloqueio da radiação. Os *enhancers* ou *boosters* também tem mostrado ser promissores, para aumentar o SPF das formulações.

Em modo de conclusão, futuramente, o objetivo é o aperfeiçoamento das formulações fotoprotetoras, para obter maior eficácia, nomeadamente a nível da fotoproteção e da pesquisa e desenvolvimento de novos filtros solares (Flor, *et al.*, 2007).

Por isso, a Comunidade Científica continua à procura do fotoprotetor ideal, através da pesquisa de novos materiais ou partículas ou ainda, utilizando novas tecnologias que conduzam à obtenção de graus de fotoproteção superiores, mais seguros e eficazes, face à radiação solar.

Bibliografia

- Antoniou, C., Kosmadaki, M. G., Stratigos, A. J. and Katsambas, A. D. (2008). Sunscreens - what's important to know. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*, 22, pp. 1110-1119.
- Araujo, T. S. and Souza, S. O. (2008). Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, 4(11), pp. 1-7.
- Bahia, M. F. (2003). *Protecção Solar*. (1ª Ed.). Porto, Editora da Universidade do Porto.
- Balogh, T. S., Velasco, M. V., Pedriali, C. A., Kaneko, T. M. and Baby, A. R. (2011). Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), pp. 732-742.
- Boelsma, E., Hendriks, H. and Roza, L. (2001). Nutricional skin care: Health effects of micronutrients and fatty acids. *American Journal Clinical Nutricional*, 73(1), pp. 853-864.
- Chorilli, M., Udo, M. S., Cavallini, M. E. and Leonardi, G. R. (2006). Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 27(3), pp. 237-246.
- Chorilli, M., Otto, T., Alves, M. I., Cavallini, M. E. and Leonardi, G. R. (2007). Avaliação do uso de protetores solares pela população rural de Piracicaba. *Revista Brasileira de Farmácia*, 88(4), pp. 167-172.
- Coelho, G. L., Dornelas, C. B., Soares, K. C. and Santos, E. P. (2008). Preparation and Evaluation of inclusion complexes of commercial sunscreens in cyclodextrins and montmorillonites: Performance and substantivity studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, pp. 536-546.

Costa, F. B. and Weber, M. B. (2004). Avaliação dos hábitos de exposição ao sol e de fotoproteção dos universitários da Região Metropolitana de Porto Alegre. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(2), pp. 149-155.

Cravo, M., Moreno, A., Tellechea, O., Cordeiro, M. R. and Figueiredo, A. (2008). Fotoproteção na Criança. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39(4), pp. 158-162.

Cruz, V. M., Acosta-Avalos, D. and Barja, P. R. (s.d.). Estudo de fotoestabilidade de protetores solares por espectroscopia fotoacústica. *IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação*. Universidade do Vale do Paraíba, pp. 1505-1508.

Debuys, H. V., Levy, S.B., Murray, J.C., Madey, D.L. and Pinnell, S.R. (2000). Modern approaches to photoprotection. *Dermatologic aspects of cosmetics*, 18(4), pp. 577-590.

Detoni, C. B., Paese, K., Beck, R. C., Pohlman, A. R. and Guterres, S. S. (2011). Nanosized and Nanoencapsulated Sunscreens. *In: Beck, R., Guterres, S. and Pohlmann, A.. Nanocosmetics and Nanomedicines: New approaches for skin care*. Springer, pp. 333- 362.

Doktorovova, S., Marques, C., Barbosa, C., Lopes, C. M. and Souto, E. B. (2009). Novel carriers for sunscreen formulations. *Focus on Sun care - supplement to Household and Personal Care Today*, 3, pp. 18-20.

Ferreira, M. O. (2008). *Efeitos Cutâneos da água termal de S.Pedro do Sul*. Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Flor, J., Davolos, M. R. and Correa, M. A. (2007). Protetores solares. *Química Nova*, 30(1), pp. 153-158.

Fonseca, B. L. and Bauer, M. E. (2009). Efeitos da radiação UVA e UVB sobre as terminações nervosas da pele de jovens e idosos saudáveis. *IV Mostra de Pesquisa da Pós- Graduação*, pp. 890-891.

Franceschini, P. (1994). *La peau et son Vieillissement* (F. Oliveira, Trad.). Flammarion, Biblioteca Básica da Ciência e Cultura.

Gibbs, N. K. and Norval, M. (2011). Urocanic Acid in the skin: A mixed blessing?. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), pp. 14-17.

Gilaberte, Y. and González, S. (2010). Update on Photoprotection. *Actas Dermosifiliográficas*, 101(8), pp. 659-672.

Gomes, C. F., Silva, J. P. and Silva, E. F. (2009). Alvorada e Desenvolvimento da Geologia Médica em Portugal. *Encontro Internacional de Termalismo e Turismo Termal, III Fórum Ibérico de Aguas Engarrafadas e Termalismo*, pp. 1-18.

Gomes, C. S. and Silva, J. B. (2009). Pelóides: Tipologia, Propriedades, Preparação e Funções. *Encontro Internacional de Termalismo e Turismo Termal, III Fórum Ibérico de Aguas Engarrafadas e Termalismo*, pp. 1-14.

Hexsel, C. L., Bangert, S. D., Hebert, A. A. and Lim, H. W. (2008). Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *Journal American Academy of Dermatology*, 59(2), pp. 316-323.

Hougaard, K. S., Jackson, P., Jensen, K. A., Sloth, J. J., Loschner, K., Larsen, E. H., Birkedal, R. K., Vibenholt, A., Boisen, A. M., Wallin, H. and Vogel, U. (2010). Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). *A study in mice. Particle and Fibre Toxicology*, 7(16), pp. 1-15.

Jeanmougin, N. (2005). O encontro entre a pele e o sol. In: M. F. Avril, M. Brodin, B. Dréno, P. Dréno, A. Gotman, N. Jeanmougin, M. Le Maitre, D. Mischlich, and G. Reuter. *Exposição Solar: Benefícios, riscos e prevenção*. Loures, Lusociência, pp. 3-22.

Jones, C. E. (2005). Use of Sunspheeres™ technology to increase the effective SPF and UVA absorbance of personal care products containing UV actives. *New Developments in UV Sunscreens*, pp. 1-15.

Junqueira, L. C., and Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*. (10^a Ed.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A.

Kawada, A. (2000). Risk and preventive factors for skin phototype. *Journal of Dermatological Science*, 23(1), pp. 27-29.

Kiguti, V. A., Seo, E. S. and Vilela-Junior, A. (2009). Radiação Ultravioleta : Uma avaliação em São Paulo. *Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente*, 4(1), pp. 1-22.

Kockler, J., Oelgemoller, M., Robertson, S. and Glass, B. D. (2012). Photostability of sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 13, pp. 91-110.

Kullavanijaya, P. and Lim, H. W. (2005). Photoprotection. *Journal American Academy of Dermatology*, 52, pp. 937-958.

Lautenschlager, S., Wulf, C. H. and Pittelkow, M. R. (2007). Photoprotection. *The lancet*, 370, pp. 528-537.

Le Maître, M. (2005). Os efeitos nocivos do sol. In: M. F. Avril, M. Brodin, B. Dréno, P. Dréno, A. Gotman, N. Jeanmougin, M. Le Maitre, D. Mischlich, and G. Reuter. *Exposição Solar: Benefícios, riscos e prevenção*. Loures, Lusociência, pp. 31-56.

Mihranyan, A., Ferraz, N. and Stromme, M. (2012). Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science*, 57, pp. 875-910.

Milesi, S. S. and Guterres, S. S. (2002). Fatores determinantes da eficácia de fotoprotetores. *Caderno de Farmácia*, 18(2), pp. 81-87.

Montagner, S. and Costa, A. (2009). Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84(3), pp. 263-269.

Montero, F. J. (2000-2006). Vetores em cosméticos. [Em linha]. Disponível em <http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=pt-PT&prev=/search%3Fq%3Dliposferas%2Be%2Bmicroparticulas%2Blipidicas%26hl%3Dpt-PT%26biw%3D1366%26bih%3D683%26prmd%3Dimvns&rurl=translate.google.pt&sl=es&u=http://www.dermocosmos.com/espanol/libros/Dermocosmetica%25209.htm>. [Consultado em 17/07/2012].

More, B. D. (2007). Physical sunscreens: On the comeback trail. *Indian Journal Dermatol Venereol Leprol*, 73(2), pp. 80-85.

Muller, R. H., Radtke, M. and Wissing, S. A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), pp. 131-155.

Nichols, J. A. and Katiyar, S. K. (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.*, (302)2, ppp.1-19.

Osterwalder, U. and Herzog, B. (2009). Sun protection factors: world wide confusion. *British Journal of Dermatology*, 161(3), pp. 13-24.

Palm, M. D. and O'Donoghue, M. N. (2007). Update on photoprotection. *Dermatologic Therapy*, 20, pp. 360-376.

Parrish, J. A., Kripke, M. L. and Morison, H. W. (1993). *Photoimmunology*. New York, Plenum Medical Book Company.

Prista, L. N., Bahia, M. F. and Vilar, E. (1992). *Dermofarmácia e Cosmética*. (A. N. Farmácias, Ed.). Porto, Gráfica Maiadouro.

Prista, L. N., Alves, A., Morgado, R. and Lobo, J. (2003). *Tecnologia Farmacêutica*. (4^a Ed., Volume 1). Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Proença, K. S., Oliveira, R. V., Gonçalves, M. M., Chaud, M. V. and Villa, M. M. (2009). Avaliação da estabilidade de emulsões O/A com fotoprotetores, *Revista Brasileira de Farmácia*, 90(2), pp.132-136.

Purim, K. S. and Leite, N. (2010). Fotoproteção e Exercício Físico. *Revista Brasileira de Medicina e Esporte*, 16(3), pp. 224-229.

Rai, R. and Srinivas, C. R. (2007). Photoprotection. *Indian Journal Dermatol Venereol Leprol*, 73(2), pp. 73-76.

Reyes, E. and Vitale M. A. (2012). Avances en fotoprotección. Mecanismos moleculares implicados. *PIEL*, 511, pp. 1-13.

Rosa, M. B., Oliveira, T. G., Carvalho, C. A., Silva, F. D., Carvalho, L. M., Nascimento, P. C. and Peres, R. L. (2008). Estudo espectrofotométrico da atividade fotoprotetora de extratos aquosos de *Achillea Millefolium*, *Brassica oleracea* var. *Capitata*, *Cyperus rotundus*, *Plectranthus barbatus*, *Porophyllum ruderale* (jacq.) Cass e *sonchus oleraceus*. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 5(1), pp. 101-110.

Sáez, V., Hernáez, E., Angulo, L. S. and Katime, I. (2004). Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(2), pp. 87-101.

Sambandan, D. R. and Ratner, D. (2011). Sunscreens: An overview and update. *Journal American Academy of Dermatology*, 64(4), pp. 748-758.

Sayre, R. M., Desrochers, D.L., Wilson, C. J. and Marlowe, E. (1991). Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *American Journal Academy of Dermatology*, 101, pp. 90-97.

Scalia, S. and Mezzena, M. (2009). Incorporation in Lipid Microparticles of the UVA Filter, Butyl Methoxydibenzoylmethane Combined with the UVB Filter, Octocrylene: Effect on Photostability. *AAPS PharmSciTech*, 10(2), pp. 384-390.

Schaffazick, S. R. and Gueterres, S. S. (2003). Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quimica Nova*, 26(5), pp. 726-737.

Schalka, S. and Reis, V. M. (2011). Fator de proteção solar: significado e controvérsias. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(3), pp. 507-515.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. and Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. (6ª Ed.). (M. T. Leal, M. C. Durão, and M. L. Abecasis, Trads.). Loures, Lusociência.

Shaath, N. A. (1997). Evolution of modern sunscreens Chemicals. In: Lowe, N. S. *Suncreens Development, Evolution and Regulatory Aspects*. New York, Marcel Dekker, pp. 589-600.

Sociedade Portuguesa de Dermatologia Sol e Pele. (s.d.). [Em linha]. Disponível em <http://www.spdv.com.pt/_script/?id=17&det=82>. [Consultado em 20/06/2012].

Souto, L. R., Rehder, J., Vassallo, J., Cintra, M. L., Kraemer, M. H. and Puzzi, M. B. (2006). Model for human skin reconstructed in vitro composed of associated dermis and epidermis. *Sao Paulo Medical Journal*, 124(2), pp.71-76.

Souza, S. R., Fischer, F. M. and Souza, J. M. (2004). Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Revista Saúde Pública*, 38(4), pp. 588-598.

Tofetti, M. H. and Oliveira, V. R. (2006). A importância do uso de filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Revista Científica da Universidade de Franca*, 6(1), pp. 59-66.

Tran, T. N., Schulman, J. and Fisher, D. E. (2008). UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. *Pigment Cell Melanoma Resources*, 21(5), pp. 509-516.

Varvaresou, A. (2006). Percutaneous absorption of organic sunscreens. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 5, pp. 53-57.

Wang, S. Q., Balagula, Y. and Osterwalder, U. (2010). Photoprotection: a Review of the Current and Future Technologies. *Dermatologic Therapy*, 23, pp. 31-47.

Williams, P. L., Warwick, R., Dyson, M. and Bannister, L. H. (1995). *Gray Anatomy*. Londres, Editora Guanabara Koogan.

Young, B. and Healh, J. W. (2001). *Histologia Funcional*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A.

Anexos

Anexos 1- Formulário

Exemplo de um protetor solar contendo simultaneamente um filtro orgânico e inorgânico

✓ Creme solar SPF 20

Aqua/Water, C12-15 Alkyl Benzoate, Glycerin, Propylene glycol, Octocrylene, Isohexadecane, Nylon-12, Alcohol denat., Butyl methoxydibenzoylmethane, Titanium Dioxide, Potassium cetyl phosphate, Synthetic wax, CI77891/Titanium Dioxide, CI 77491, CI 77492/Iron Oxides, Cocos nucifera/Coconut oil, Tocopherol, Phenoxyethanol, Stearic acid, PEG-100 stearate, Ethylhexyl triazone, Palmitic acid, Dimethicone, Synthetic fluorophlogopite, Xanthan gum, Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid, Acrylates/C10-30 alkyl acrylate, Crosspolymer, Gardenia tahitensis flower, Disodium EDTA, Aluminum hydroxide, Glyceryl stearate, Parfum/Fragrance.

Agentes ativos:

Octocrileno - filtro solar orgânico

Dióxido de titânio - filtro solar inorgânico

Ácido tereftalideno dicânfora sulfônico (Mexoryl SX) - filtro solar orgânico

Tocoferol – Antioxidante