

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FOTOPROTETOR E  
ANTIOXIDANTE DE FORMULAÇÕES  
NANOTECNOLÓGICAS CONTENDO ANTIOXIDANTES  
NATURAIS E COMPONENTES FOTOPROTETORES: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

**FERNANDA JANINI MOTA LINI**

Porto Alegre

2024

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Fernanda Janini Mota Lini

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FOTOPROTETOR E**  
**ANTIOXIDANTE DE FORMULAÇÕES**  
**NANOTECNOLÓGICAS CONTENDO ANTIOXIDANTES**  
**NATURAIS E COMPONENTES FOTOPROTETORES: UMA**  
**REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
como requisito à obtenção do título de grau  
de Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Luiza Abrahão Frank

Porto Alegre, 2024

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE EQUAÇÕES.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>14</b>
4.1 Avaliação da capacidade fotoprotetora: modelos de testes realizados nos estudos.....	17
4.2 Avaliação da capacidade fotoprotetora em formulações contendo filtros orgânicos e/ou químicos em combinação com antioxidantes.....	21
4.3 Avaliação da capacidade antioxidante.....	31
4.4 Avaliação das características físico-químicas das nanoestruturas.....	37
4.5 Aspectos regulatórios para testes em animais.....	43
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Busca na base de dados para obtenção dos estudos.....	14
---	----

## LISTA DE EQUAÇÕES

<b>Equação 1</b> - Equação do FPS.....	18
<b>Equação 2</b> - Cálculo do FPS utilizando os comprimentos de onda 400 e 290.....	18
<b>Equação 3</b> - Cálculo do FPS pela equação de Mansur.....	19

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Artigos originais classificados por antioxidantes, filtros solares, tipo de teste, principais achados e autores.....	15
<b>Tabela 2</b> - Tipos de filtros, concentrações e controle utilizado para avaliar a capacidade fotoprotetora das formulações.....	21
<b>Tabela 3</b> - Antioxidantes, concentrações e controles para avaliar a capacidade antioxidante.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVB - Avobenzona

BMDBM - Butil metoxidibenzoilmetano

CoQ10 - Coenzima Q10

EHMC - Metoxicinamato de etilhexila

EHDP - Etilhexil dimetil PABA

HPLC - High-performance liquid chromatography

OPC - Procianidinas oligoméricas

NPs - Nanopartículas

PMMA - Placas de polimetilmetacrilato

SNL - Nanopartículas lipídicas

TiO<sub>2</sub> - Dióxido de titânio

UV - Ultravioleta

## RESUMO

A crescente preocupação com os efeitos adversos da exposição solar e o envelhecimento cutâneo tem motivado avanços significativos na área da fotoproteção e antioxidação. Esta revisão integrativa propõe explorar o potencial fotoprotetor e antioxidante de formulações nanotecnológicas incorporando antioxidantes naturais e componentes fotoprotetores. A análise integrada de estudos recentes proporcionará uma compreensão abrangente sobre o impacto destas formulações na prevenção dos danos causados pela radiação ultravioleta. Para tanto, realizada uma busca integrativa nas bases de dados científicas *online* Pubmed, Science Direct e Google Scholar, e selecionados estudos com que realizaram testes *in vitro* e *in vivo*. Este trabalho demonstrou que formulações nanotecnológicas, incorporando antioxidantes naturais e componentes fotoprotetores apresentam significativo potencial na prevenção dos danos causados pela radiação ultravioleta, principalmente quando há aumento do FPS da formulação. Esses resultados ressaltam a relevância dessas formulações na busca por inovações na proteção cutânea.

Palavras-chaves: nanotecnologia, fotoproteção e antioxidantes.

## **ABSTRACT**

The growing concern about the adverse effects of sun exposure and skin aging has driven significant advancements in the fields of photoprotection and antioxidation. This integrative review aims to explore the photoprotective and antioxidant potential of nanotechnological formulations, incorporating natural antioxidants and photoprotective components. The integrated analysis of recent studies will provide a comprehensive understanding of the impact of these formulations in preventing damage caused by ultraviolet radiation. An integrative search was then conducted on online scientific databases, including PubMed, Science Direct, and Google Scholar, resulting in both *in vivo* and *in vitro* studies. The study revealed that nanotechnological formulations, incorporating natural antioxidants and photoprotective components, exhibit significant potential in preventing damage caused by ultraviolet radiation, especially with an increase in the formulation's SPF. These findings underscore the relevance of these formulations in the pursuit of innovations in skin protection.

Keywords: nanotechnology, photoprotection and antioxidants.

## 1 INTRODUÇÃO

A principal fonte de risco extrínseca para o desenvolvimento de câncer de pele e o envelhecimento precoce da pele é a exposição à radiação ultravioleta (UV) do sol (Ayala *et al.*, 2013). Para proteger a pele, são recomendadas medidas de fotoproteção, que envolvem a adoção de hábitos de vida mais seguros, o uso de roupas de proteção e a aplicação de produtos fotoprotetores, com destaque para os filtros solares (Lelièvre *et al.*, 2024). A propensão ao crescimento na taxa de incidência de melanoma em escala global está primariamente ligada à exposição intencional ao sol, e por mais que seja de baixa incidência em relação às outras formas de câncer, a mesma possui altas taxas de mortalidade (Mélo *et al.*, 2019).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, o câncer de pele melanoma é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo, com cerca de 332.000 novos casos estimados para 2023. A taxa de incidência é maior em países de pele clara, como a Austrália e a Nova Zelândia. No Brasil, o melanoma é o sétimo tipo de câncer mais comum, com cerca de 17.010 novos casos estimados para 2023. A taxa de incidência é maior na região Sul do país, onde há mais exposição ao sol. No Rio Grande do Sul, o melanoma é o quinto tipo de câncer mais comum, com cerca de 2.700 novos casos estimados para 2023 (INCA, 2023).

Os protetores solares são formulações indicadas quando há exposição direta ao sol, e estas minimizam os efeitos da radiação ultravioleta na pele por meio de processos como absorção, reflexão ou dispersão da luz incidente (Ferreira Cestari; Bazanella de Oliveira; Catucci Boza, 2012). A maioria das formulações com filtros solares são desenvolvidas com componentes tanto orgânicos quanto inorgânicos. Esses produtos são aplicados diretamente na pele, criando uma camada protetora sobre a camada externa da epiderme, com o objetivo de proteção. Um filtro solar ideal incorpora vários elementos com funções específicas, como refletir e dispersar a radiação ultravioleta, absorver diferentes comprimentos de onda UV, adotar mecanismos estabilizadores (como encapsulamento ou complexação) para garantir uma eficácia duradoura e capturar radicais livres, por meio de antioxidantes, para reduzir os danos fotoquímicos (Morabito *et al.*, 2011).

Para que um fotoprotetor seja considerado eficaz, geralmente é considerado a aplicação padronizada de 2 mg/cm<sup>2</sup>, com sua reaplicação a cada 2 horas e após

entrar em contato com a água ou suar. Fazendo o uso corretamente, os filtros solares podem evitar queimaduras solares, pois suprimem os mecanismos de eritemas (Fonseca *et al.*, 2023).

Radicais livres contribuem para o envelhecimento e inflamação provocada pelos raios UV. Por isso, os antioxidantes são comuns em protetores solares para combater esses efeitos negativos (Piccinino *et al.*, 2021). Filtros solares reduzem em 50% a formação de espécies reativas de oxigênio provenientes da exposição solar. Antioxidantes na formulação dos filtros podem reduzir ainda mais essas espécies (Dalcin *et al.*, 2021). Muitos antioxidantes, principalmente aqueles de origem natural possuem limitações relacionados à segurança, toxicidade, problemas relacionados à entrega nas camadas da pele, também problemas relacionados à fotoestabilidade e podem deixar a formulação instável (Kusumawati; Indrayanto, 2013). Uma forma de contornar essas limitações é explorar antioxidantes nanoestruturados (Lin *et al.*, 2024).

Os sistemas nanoestruturados são materiais de dimensões nanométricas, isto é, com tamanho inferior a 1000 nm. Eles apresentam vantagens como alta área superficial, elevada reatividade e propriedades ópticas e elétricas únicas. Dentre os sistemas nanocarreadores os sistemas de transporte lipídicos como lipossomos, nanoemulsões, microemulsões, etossomos, transferossomos e nanopartículas lipídicas sólidas, são frequentemente utilizados para a entrega de moléculas bioativas à pele (Atrux-Tallau *et al.*, 2014). As nanopartículas (NPs) podem ser produzidas com diversos materiais e possuem tamanho submicrométrico, ou seja, na escala nanométrica, o que resulta em vantagens na entrega de ativos. O encapsulamento de antioxidantes melhora a sua solubilidade aparente, estabilidade e protege contra a degradação. A literatura apresenta diversos estudos sobre os antioxidantes nanocarreados, na sua maioria de origem natural, onde os principais resultados encontrados incluíram a melhora da sua atividade antioxidante e elevaram seu potencial fotoprotetor (Chang *et al.*, 2023).

A crescente preocupação com os danos causados pela exposição solar e a busca por estratégias eficazes de proteção cutânea destacam a relevância do estudo de fotoprotetores e antioxidantes, especialmente quando incorporados em NPs (Santos *et al.*, 2022). A exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) está associada a uma série de efeitos adversos, incluindo envelhecimento precoce da pele e riscos aumentados de câncer cutâneo (Craythorne; Al-Niami, 2017).

Nesse contexto, a pesquisa sobre NPs utilizadas como veículos para fotoprotetores e antioxidantes ganha destaque devido à sua potencial eficácia na entrega controlada desses compostos, bem como na minimização de problemas relacionados à segurança, toxicidade e fotoestabilidade (Santos *et al.*, 2022).

Sendo assim, esta pesquisa, em formato de revisão integrativa, busca contribuir para o avanço do conhecimento científico ao explorar a eficácia das NPs como veículos para fotoprotetores e antioxidantes, e investigar se há melhora na entrega e estabilidade dos componentes fotoprotetores e antioxidantes. Ao investigar e apresentar dados relevantes sobre a segurança, entrega cutânea e fotoestabilidade dessas formulações, esta pesquisa visa contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e seguras no cuidado com a pele diante das exposições solares.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão integrativa da literatura utilizando as principais bases de dados *online* da literatura científica a fim de apresentar os principais antioxidantes utilizados em formulações contendo componentes fotoprotetores orgânicos e/ou inorgânicos, associados a sistemas nanocarreadores.

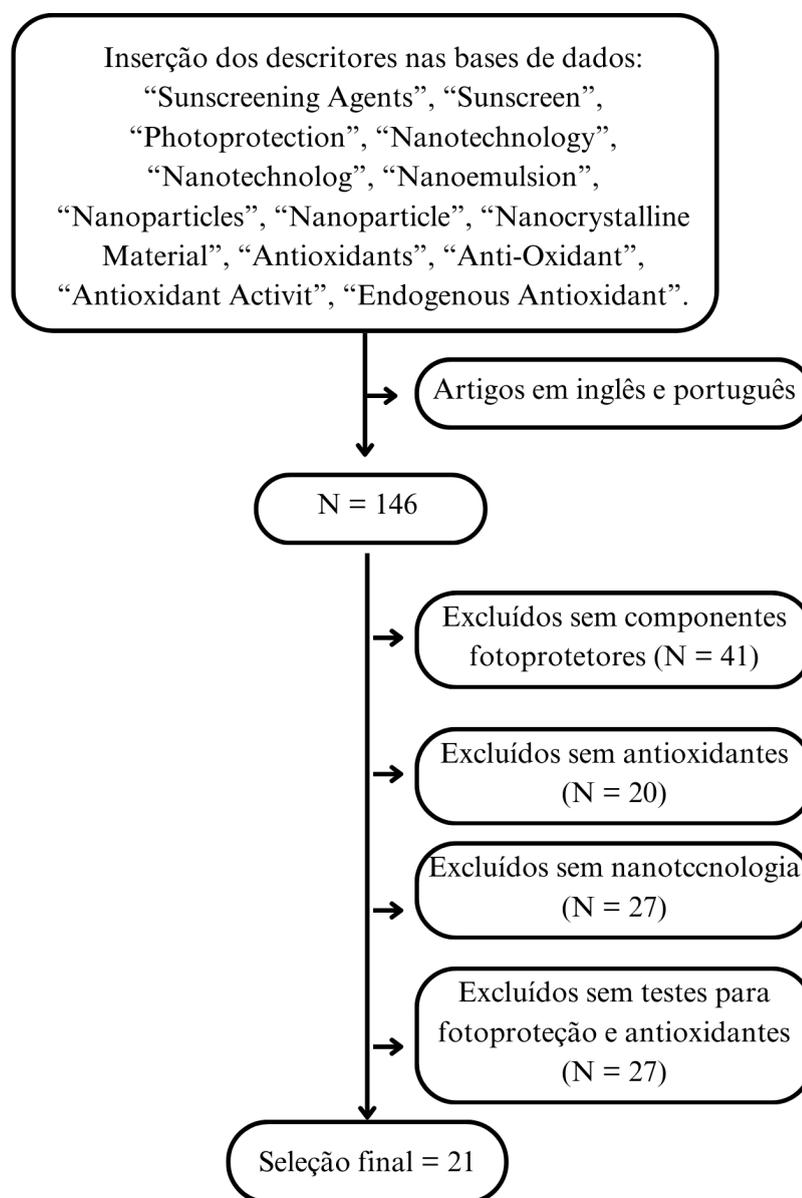
### **2.2 Objetivos específicos**

- Realizar a pesquisa científica com os descritores antioxidantes em formulações fotoprotetora com nanotecnologia em nas bases de dados Pubmed, Science direct e Google Scholar;
- Elucidar quais são os principais antioxidantes de origem natural utilizados em formulação de filtros solares;
- Explorar quais as combinações mais vantajosas entre os antioxidantes e filtro solares, associados a nanocarreadores;
- Avaliar a capacidade fotoprotetora das formulações contendo antioxidantes e componentes fotoprotetores orgânicos e/ou inorgânicos;
- Abordar os aspectos regulatórios envolvidos com experimentos *in vivo* de fotoproteção.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi escolhido o método de revisão bibliográfica integrativa para avaliar estudos publicados com os descritores “Sunscreening Agents”, “Sunscreen”, “Photoprotection”, “Nanotechnology”, “Nanotechnolog”, “Nanoemulsion”, “Nanoparticles”, “Nanoparticle”, “Nanocrystalline Material”, “Antioxidants”, “Anti-Oxidant”, “Antioxidant Activit”, “Endogenous Antioxidant”. A busca foi feita nas bases de dados online Pubmed, Science Direct e Google Scholar. Os descritores foram inseridos com AND e OR. Foram selecionados apenas artigos nas línguas em inglês e português. Ao total foram obtidos 146 artigos, após a leitura dos resumos, foram excluídos 41 estudos por não apresentarem componentes fotoprotetores, 20 por não possuírem antioxidantes, 27 por não se tratarem de uma formulação com nanotecnologia. Ainda, dos 58 estudos restantes, foram excluídos 27 por não trazerem testes e avaliações relacionados à capacidade fotoprotetora da formulação contendo filtro solar e antioxidante. Dessa forma, foram selecionados 21 artigos científicos para leitura completa, análise e discussão.

**Figura 1** - Busca na base de dados para obtenção dos estudos.



Fonte: Autora, 2024.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 21 artigos científicos através da pesquisa realizada nas bases de dados científicas. Entre os 21 artigos selecionados para o estudo, apenas 1 foi em formato de revisão bibliográfica (representando 5% do total), 6 utilizam experimentos *in vivo* em animais (29%), 4 utilizam voluntários para avaliar

alguns parâmetros das formulações (19%) e os estudos que fazem ensaios *in vivo* em humanos ou animais também utilizam ensaios *in vitro*.

Ao agrupa-los por ano e em ordem mais antiga para a mais recente, foi constatado a seguinte quantidade para cada ano: (1) 2014, (3) 2015, (2) 2016, (1) 2017, (1) 2018, (2) 2019, (2) 2020, (3) 2022 e (6) 2023.

Em relação ao tipo de filtro solar, 8 estudos fazem o uso de filtros inorgânicos, 7 fazem o uso de filtros orgânicos 4 fazem o uso de ambos na formulação testada.

Em relação aos antioxidantes incorporados na formulação, os citados nos estudos são extrato de morango e CoQ10, polidopamina, quercetina, rutina, proantocianidinas, metil-antranilato, safranal, morina, espirulina, dimetilmetoxi, quercetina, polifenol extraído do chá verde, extratos de algas vermelhas *Pyropia columbina*, lignina, terpinen-4-ol, gama-orizanol, naringina, óleo de soja, farelo de arroz, óleo de framboesa e rutina.

**Tabela 1** - Artigos originais classificados por antioxidantes, filtros solares, tipo de teste, principais achados e autores.

Antioxidantes	Filtros solares	Tipo de estudo	Principais achados	Autores
Extrato de morango e CoQ10	Bis-etilexiloxifenol metoxifenil triazina, Dietilaminohidroxibenzoil hexil benzoato e Octocrileno	<i>In vitro</i>	A formulação com a maior concentração de antioxidantes (100 ug/ml de CoQ10 e 50 ug/ml de extrato de morango) em combinação ao filtro solar FPS10, foi possível obter até 99% de viabilidade celular após a irradiação	Gasparini <i>et al.</i> 2015
Polidopamina em nanopartículas	Filtro comercial	<i>In vitro, In vivo</i> em animais	A melhor formulação teve uma boa resposta na viabilidade celular, obteve 6,25% de morte celular. NPs PDA podem prevenir o fotoenvelhecimento, pois inibem a expressão das enzimas MMP-1 e MMP-3.	Zhang <i>et al.</i> 2023
Quercetina	TiO2	<i>In vitro, In vivo</i> em animais	Camundongos que recebem tratamento com quercetina 0,12% e TiO2 15% apresentaram 3,63% de tumores em relação ao controle. O número e o tamanho de tumores eram menores no grupo tratado.	Bagde <i>et al.</i> 2019
Rutina	Butil metoxidibenzoilmetano, Metoxicinamato de etilhexila e Etilhexil dimetil PABA	<i>In vitro, In vivo</i> em humanos	As formulações sofreram fotodegradação após a irradiação, diminuindo seu valor de FPS. Antioxidante Rutina não evitou a	Oliveira <i>et al.</i> 2016a

fotodegradação.				
Proantocianidinas	Nano TiO <sub>2</sub> e Avobenzona	<i>In vitro</i>	Mostrou grande capacidade de eliminação de radicais livres e FPS15.	Ge <i>et al.</i> 2023
Metil-antranilato	NPs de prata	<i>In vitro, In vivo em animais</i>	O maior FPS na formulação contendo MA-AgNPs se deve pela melhor absorção de UV pelo carregamento de metil-antranilato em NPs de prata, também por AgNPs terem uma área superficial maior e que colabora para uma melhor proteção a radiação.	Ghazwani <i>et al.</i> 2023
Safranal em nanopartícula lipídica	Óxido de zinco	<i>In vitro</i>	FPS médio obtido foi de 9,22, que é considerado um FPS baixo.	Sanju <i>et al.</i> 2022
Morin	Nano ZnO e Nano TiO <sub>2</sub>	<i>In vitro, In vivo em animais</i>	É visível que ao adicionar a morin não há um aumento de FPS importante, mas quando associado à NPs, é exibido valores maiores de FPS.	Shetty <i>et al.</i> 2015
Espirulina e DMC	Tinosorb S (bis-etilexiloxifenol metoxifenil triazina), Tinosorb® M (metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol), Uvinul APlus (dietilaminohidroxibenzoilhexil benzoato de hexil) e Uvinul® T150 (etilhexila triazona)	<i>In vitro, In vivo em humanos</i>	Apesar do teste <i>in vitro</i> demonstrar que a associação de Spirulina e DMC-SLN aumentam o FPS com os filtros solares, o teste <i>in vivo</i> não confirmou este aumento.	Souza; Campos, 2017
Quercetina	UV bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (Tinosorb® S), metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (e) Aqua (e) decil glucosídeo (e) propilenoglicol (e) goma xantana (Tinosorb® M) dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (Uvinul® A Plus) etilhexil triazona (Uvinul® T150)	<i>In vivo em humanos</i>	O maior FPS foi atribuído pela amostra que continha NLC carregada com quercetina e filtros solares, o FPS alto também obteve a formulação com NLC vazio, isso pode ser atribuído ao fato da composição nano, que pode funcionar como um bloqueador físico para UV.	Felippim <i>et al.</i> 2020
Polifenol extraído do chá verde	Ácido UVB aminobenzoico	<i>In vitro</i>	As formulações contendo NPs de EA 0,25 apresentaram excelente capacidade anti-UVA, com transmitância média de cerca de 5%, em comparação com cerca de 20% e 9% para os filtros solares comerciais.	Chen, Xiangyu <i>et al.</i> 2022
Algas vermelhas Pyropia columbina	NPs de prata	<i>In vitro</i>	Apesar da redução de transmitância, o valor de FPS foi baixo com pouca variação entre as amostras. O maior FPS obtido foi de 1,21.	González-Conde <i>et al.</i> 2023
Lignina	Avobenzona e Metoxicinamato de octila nanoencapsulado	<i>In vitro</i>	As NPs de lignina carregadas foram capazes de aumentar a capacidade de absorção UV-vis em relação aos controles.	Piccinno <i>et al.</i> 2022

Terpinen-4-ol	Nano TiO <sub>2</sub>	<i>In vitro</i>	A formulação com TP e TiO <sub>2</sub> foi classificada como de amplo espectro.	Manaia <i>et al.</i> 2015
Gama-orizanol	Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol e Nano TiO <sub>2</sub>	<i>In vitro, In vivo</i> em animais	A formulação nanogel obteve FPS 34.	Badalkhani <i>et al.</i> 2023
Etossomos de Naringina	Nano TiO <sub>2</sub> e Nano-ZnO	<i>In vitro, In vivo</i> em animais	O incremento de antioxidante aos filtros solares resultou em um sutil aumento no FPS.	Gollavilli <i>et al.</i> 2020
Óleo de soja	Avobenzona e Octil Metoxicinamato	<i>In vitro</i>	O óleo de soja teve a capacidade de absorver os raios UVB e houve sinergismo com os filtros solares da nanoemulsão. A formulação obteve FPS 21,57.	Arianto <i>et al.</i> 2019
Óleos vegetais de farelo de arroz e óleo de framboesa	Butil metoxidibenzoilmetano e Octocrileno	<i>In vitro</i>	As melhores formulações absorveram 91% e 93% dos raios UVB e obtiveram FPS de 13 e 17,3.	Niculae <i>et al.</i> 2014
Nanopartículas de gelatina aprisionadas à rutina	Etilhexil dimetil PABA, Metoxicinamato de etilhexila e Butil metoxidibenzoilmetano	<i>In vivo</i> em humanos	R-NC, quando combinadas com filtros orgânicos, não foram capazes de aumentar o FPS <i>in vivo</i> . Isso sugere que as R-NC não são capazes de absorver, espalhar ou refletir a luz UV <i>in vivo</i> .	Oliveira <i>et al.</i> 2016b
Naringina encapsulada em nanopartículas	TiO <sub>2</sub> e ZnO	<i>In vitro</i>	As formulações que continham filtro solar e antioxidante obtiveram os maiores valores de FPS.	Joshi <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Autora, 2024.

#### 4.1 Avaliação da capacidade fotoprotetora: modelos de testes realizados nos estudos

A radiação UVA da luz solar leva ao estresse oxidativo na pele, o que pode gerar danos celulares, mutações genéticas, inflamação e câncer de pele, além de penetrar mais profundamente na pele do que a radiação UVB. A radiação UVB danifica o colágeno e pode levar a rugas e outros sinais de envelhecimento, pois há uma redução dos mecanismos de defesa antioxidante (Yang, 2018).

Os filtros solares que protegem contra os dois tipos de radiação, UVA e UVB, são essenciais, mas não a única forma para prevenir o câncer de pele. O quanto um protetor solar pode proteger a pele à exposição ao sol é dependente do seu valor de FPS (Fator de Proteção Solar) e a quantidade ideal (2,0 mg/cm<sup>2</sup>) e real que é aplicada, que em geral se faz o uso de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> (Green, 2007). Dessa forma, se faz importante determinar o FPS em formulações fotoprotetoras.

A metodologia mais comum *in vitro* para determinar o FPS encontrada nos trabalhos pesquisados na literatura, avalia a quantidade de radiação UV que passa através de uma camada de protetor solar aplicada a um substrato. Essa medida é chamada de transmitância espectral (Gollavilli *et al.*, 2020; Manaia *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2016a, 2016b; Sanju; Vineet; Kumud, 2022; Shetty *et al.*, 2015; Souza; Campos, 2017). Os trabalhos (Felippim; Marcato; Maia Campos, 2020; Oliveira *et al.*, 2016b; Souza; Campos, 2017) também calculam o FPS, por uma equação que define o quanto de energia UV é preciso para formar a dose eritematosa mínima (DEM) em uma pele com proteção, dividido pela quantidade necessária de energia UV para formar MED em pele sem proteção (Equação 1).

**Equação 1 - Equação do FPS.**

$$SPF = \frac{MED_{of\ protected\ skin}}{MED_{of\ unprotected\ skin}}$$

Fonte: Oliveira *et al.*, 2016b

Souza; Campos (2017) fez avaliação do FPS de sua formulação em 10 voluntários, do sexo feminino, com fototipo II-IV, utilizou uma formulação padrão de etilhexil dimetil PABA (7% p/p) e oxibenzona (3% p/p) como controle. As formulações foram aplicadas em 2,0 mg/cm<sup>2</sup> nas costas dos voluntários e após aguardar 30 min, a mesma área foi irradiada por um simulador solar UV.

Ou por outra equação, que envolve a irradiância espectral da luz solar em condições definidas, eficácia eritemal e fator de proteção monocromático nos comprimentos de onda de 400 e 290 (González-Conde *et al.*, 2023; Niculae *et al.*, 2014; Sanju; Vineet; Kumud, 2022) (Equação 2). Em outros estudos foi utilizado os comprimentos de onda 320 e 290, onde as amostras foram determinadas por espectrofotometria UV e calculado o FPS pela equação de Mansur (Arianto *et al.* 2019; Ge *et al.*, 2023; Ghazwani *et al.*, 2023) (Equação 3).

**Equação 2 - Cálculo do FPS utilizando os comprimentos de onda 400 e 290.**

$$SPF = \sum_{290}^{400} E_{\lambda} B_{\lambda} / \sum_{290}^{400} \frac{E_{\lambda} B_{\lambda}}{MPF_{\lambda}}$$

Fonte: Niculae *et al.*, 2014

**Equação 3** - Cálculo do FPS pela equação de Mansur.

$$SPF = CF \sum_{290}^{320} EE_{\lambda}^* I_{\lambda}^* Abs_{\lambda}$$

Fonte: Ge *et al.*, 2023

Por outro lado Gasparrini *et al.* (2015) utilizaram células primárias fibroblastos em um a placa de 96 poços para irradiar com uma fonte irradiadora UVA, onde a dose incidente foi equivalente a 90 min de sol na Riviera Francesa no verão ao meio-dia, sendo feito um ensaio de viabilidade celular em seguida.

O estudo de Zhang *et al.* (2023) realizou teste *in vitro* por cultura de células humanas com formação de queratina epidérmica (HaCaT) e que receberam irradiação. Além disso, também realizaram estudo *in vivo* em camundongos BALB/c fêmeas, que receberam irradiação (UVA 340 nm e UVB 314 nm) por 9 semanas, começando com 2200 mJ/cm<sup>2</sup> UVA e 110 mJ/cm<sup>2</sup> UVB e terminando com 8800 mJ/cm<sup>2</sup> UVA e 440 mJ/cm<sup>2</sup> UVB. Estes animais foram sacrificados ao final do experimento para análise histológica.

Em Bagde *et al.* (2019) foi feito teste *in vivo* com camundongos fêmeas SKH-1 sem pelos e com 6 semanas de idade para quimioprevenção do câncer de pele, os mesmos foram divididos em grupos que recebem irradiação e que não recebem irradiação e o antioxidante ou filtro solar. As lâmpadas produziram mais UVB do que UVA e UVC. Neste experimento houve um pré-tratamento nos camundongos, topicamente foi aplicado a formulação 2h antes da irradiação, 3 vezes na semana, ao longo de 6 meses com o objetivo de verificar uma diferença com pré-tratamento e o tratamento, em relação a possíveis danos causados pela radiação.

Outros autores (Badalkhani *et al.*, 2023; Gollavilli *et al.*, 2020; González-Conde *et al.*, 2023; Joshi *et al.*, 2018; Manaia *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2016a, 2016b; Sanju; Vineet; Kumud, 2022; Shetty *et al.*, 2015; Souza; Campos, 2017) realizaram testes *in vitro* por espectrofotometria de refletância ou transmitância, com o equipamento UV-2000S Ultraviolet Transmittance Analyzer ou o UV Transmittance Analyzer UV1000S para avaliar a capacidade fotoprotetora de suas formulações. Por exemplo, Oliveira *et al.* (2016a) e Shetty *et al.* (2015) fizeram aplicação das amostras em placas de polimetilmetacrilato (PMMA) na proporção de 1,3 mg/cm<sup>2</sup>, deixando secar de 15-20 minutos em temperatura ambiente e no escuro para analisar a formulação contendo nanopartículas de gelatina aprisionadas à

rotina em combinação com filtros solares e a formulação de morin com os filtros nano ZnO e TiO<sub>2</sub> respectivamente.

Oliveira *et al.* (2016a) e Oliveira *et al.* (2016b) utilizam 3 repetições e medem 9 pontos da placa. Já Joshi *et al.* (2018) mediu em 3 pontos diferentes, antes e após a exposição. Manaia *et al.* (2015) que também utiliza a mesma técnica, mas com a proporção de 2 mg/cm<sup>2</sup>, Shetty *et al.* (2015) e Gollavilli *et al.* (2020) fazem escaneamento de menos pontos da placa, 3 pontos. Souza; Campos (2017) e Badalkhani *et al.* (2023) também utilizam a mesma placa e a mesma proporção, mas especificam os comprimentos de onda, que são de 290-400 nm. Sanju; Vineet; Kumud (2022) também fazem aplicação em placas de PMMA e utiliza a quantidade de 2 mg/cm<sup>2</sup>, deixando secar por 20 min em temperatura ambiente. González-Conde *et al.* (2023) utilizou uma proporção diferente dos demais, 1,2 mg/cm<sup>2</sup>, e foram realizadas 2 medidas por amostra, a partir dos valores de transmitância foi calculado o espectro de ação eritematosa, espectro de ação de escurecimento pigmentar persistente, elastose e fotoenvelhecimento.

Niculae *et al.* (2014) utilizou a metodologia Diffey–Robson e um sistema espectrofotométrico Jasco V670 em suas amostras e calculou o FPS de acordo com a equação 2. Cada amostra foi medida em 6 regiões diferentes da placa, sob irradiação de 290 nm a 400 nm e utilizou-se o valor médio para o cálculo na equação 2.

Por outro lado, Ge *et al.* (2023) determinou o valor de FPS por espectrofotometria UV (290-320 nm) e utilizou a equação de acordo com a figura 4. A equação de Mansur foi utilizada para calcular o valor de FPS após serem feitas 3 medidas de absorbância nas amostras, com o comprimento de onda entre 290–320 nm no UVB em Ghazwani *et al.* (2023). Espectrofotometria e equação da Mansur também foi utilizada por Arianto; *et al.* (2019) para avaliar a capacidade fotoprotetora das amostras.

Felippim *et al.*, (2020), testou sua formulação *in vivo* com 10 voluntários, com os tipos de pele II e III (escala de Fitzpatrick) com faixa etária entre 18 a 40 anos. Uma quantidade de 2,0 mg/cm<sup>2</sup> das amostras foram aplicadas na região dorsal dos voluntários, estas áreas foram irradiadas e a formação de eritema foi avaliada após 16 a 24h. O cálculo do FPS foi feito com a equação demonstrada na figura 2. O mesmo estudo utilizou um simulador de UV, o Multiport 601 para irradiar a região dorsal dos participantes.

Foi registrado o espectro de transmitância em 10 pontos da amostra por Chen, Xiangyu *et al.* (2022), colocando a amostra em fita Transpore 3M sobre lâminas de quartzo, obtendo então um valor médio de transmitância em cada ponto monitorado, com comprimento de onda entre 280-400 nm.

Em Piccinino *et al.* (2022) foi avaliado a capacidade fotoprotetora *in vitro* por um ensaio de UV-visível, adicionando as amostras na cubeta de quartzo e feito uma varredura entre 250-800 nm e a análise feita pelo software UV-vis scan.

#### 4.2 Avaliação da capacidade fotoprotetora em formulações contendo filtros orgânicos e/ou químicos em combinação com antioxidantes

**Tabela 2** - Tipos de filtros, concentrações e controle utilizado para avaliar a capacidade fotoprotetora das formulações.

Tipo de filtro	Concentração	Controle	Método de avaliação para capacidade de fotoproteção	Autores
Filtros orgânicos	2% (p/p)	PEG e FPS10 sem e sob irradiação	MTT	Gasparrini <i>et al.</i> 2015
Filtro comercial	-	I)camundongos que não receberam a formulação e nem fotodano; II)camundongos não recebem a formulação e recebe fotodano; III)camundongos recebem fotodano e a formulação de protetor solar sem antioxidante	MTT; Irradiação em camundongos de 2.200 mJ/cm <sup>2</sup> a 8.800 mJ/cm <sup>2</sup>	Zhang <i>et al.</i> 2023
Filtros inorgânicos	5% e 15% (p/p)	I)camundongos sem irradiação e sem formulação; II)camundongos sem irradiação apenas.	Irradiação UVB (290–320 nm) em camundongos	Bagde <i>et al.</i> 2019
Filtros orgânicos	Uma mistura de 3%, 7,5% e 8% (p/p)	Nanopartículas em branco	Espectrofotometria de transmitância	Oliveira <i>et al.</i> 2016a
Filtro inorgânico e orgânico	Uma mistura de 1% e 0,05% (p/p)	TiO <sub>2</sub>	Espectrofotometria UV	Ge <i>et al.</i> 2023
Filtros inorgânicos	7,5 mM, 5 mM e 2,5 mM	-	Espectrofotometria UV	Ghazwani <i>et al.</i> 2023
Filtros inorgânicos	8% - 15% (p/p)	-	Espectrofotometria de transmitância	Sanju <i>et al.</i> 2022
Filtros inorgânicos	Uma mistura de 4,55%, 4,43% e 2,66%	Fórmula não contendo antioxidante e filtro solares	Espectrofotometria de transmitância	Shetty <i>et al.</i> 2015
Filtro inorgânico e orgânico	Uma mistura de 4%, 1% e 6%	Fórmula não contendo antioxidante e filtro solares	Espectrofotometria de transmitância	Souza; Campos, 2017
Filtro inorgânico e orgânico	Uma mistura de 4% e 8%	Creme base	Espectrofotometria de transmitância	Felippim <i>et al.</i> 2020

Filtros orgânicos	Uma mistura de 0,05% e 1%	Filtros solares comerciais com FPS 15 e 30	Espectrofotometria de transmitância	Chen, Xiangyu <i>et al.</i> 2022
Filtros inorgânicos	0,1 mg - 1 mg	Creme base	Espectrofotometria de transmitância	González-Conde <i>et al.</i> 2023
Filtros orgânicos	-	-	Ensaio de UV-visível	Piccinno <i>et al.</i> 2022
Filtros inorgânicos	30% (p/p)	-	Espectrofotometria de transmitância	Manaia <i>et al.</i> 2015
Filtro inorgânico e orgânico	-	-	Espectrofotometria de transmitância	Badalkhani <i>et al.</i> 2023
Filtros inorgânicos	4,553% (p/p)	Creme base	Espectrofotometria de transmitância	Gollavilli <i>et al.</i> 2020
Filtros orgânicos	Uma mistura de 3% e 7% (p/p)	Formulação não contendo antioxidante	Espectrofotometria de transmitância	Arianto <i>et al.</i> 2019
Filtros orgânicos	Uma mistura de 2,5% e 1% ou 1,75%	-	Espectrofotometria	Niculae <i>et al.</i> 2014
Filtros orgânicos	40% p/p	-	Simulador Multiport 601	Oliveira <i>et al.</i> 2016b
Filtros inorgânicos	4,43% (p/p)	Creme base contendo antioxidante livre	Espectrofotometria de transmitância	Joshi <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Autora, 2024.

A avaliação da capacidade fotoprotetora em formulações é um processo importante para garantir a eficácia dos produtos contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta. Os testes de avaliação da capacidade fotoprotetora podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*. Os testes *in vitro* são realizados em condições controladas, enquanto os testes *in vivo* são realizados em humanos ou em modelos animais.

Gasparrini *et al.* (2015) trouxe a combinação de extrato de morango enriquecido com CoQ10 e os filtros orgânicos bis-etilexiloxifenol metoxifenil triazina, dietilaminohidroxibenzoil hexil benzoato (todos em proporção de 2% p/p), que equivalem a FPS 10. O extrato de morango possui uma composição antioxidante, que é rica em vitamina C beta-caroteno. Isso foi possível concluir após uma análise em HPLC-DAD/ESI-MS. A CoQ10, que também foi utilizada na formulação, é uma coenzima lipofílica com propriedades redox, que é amplamente distribuída em quase todos os organismos vivos. Sua função principal é transportar elétrons na cadeia respiratória ao longo da membrana mitocondrial interna, durante os processos de respiração aeróbia e fosforilação oxidativa. Em sua forma reduzida, o CoQ10 possui forte potencial antioxidante, protegendo lipídios, proteínas e DNA contra o estresse oxidativo. O estresse oxidativo é uma condição causada pelo excesso de radicais

livres no corpo, que podem causar danos às células e tecidos (Lohan *et al.*, 2015). Para avaliar a capacidade fotoprotetora da formulação contendo os filtros orgânicos (2% p/p cada), CoQ10 dispersa em NPs (<50 nm) (25, 50 e 100 µg/mL) e extrato de morango (50 µg/mL). Os controles utilizados pelo estudo foram polietilenoglicol (PEG), sem irradiação e com irradiação e o FPS 10. Foi realizado o ensaio MTT, que indica a viabilidade celular na avaliação da funcionalidade da mitocôndria das células. O estudo de Gasparrini *et al.* (2015), demonstrou que mesmo sem um fator de proteção solar, a formulação contendo extrato de morango e a maior concentração de CoQ10 foi capaz de obter a maior viabilidade celular entre as amostras e os controles. A amostra contendo a maior concentração de CoQ10, extrato de morango e FPS 10, obteve até 99% de viabilidade celular após 1h de exposição UVA (275 kJ/m<sup>2</sup>), sendo superior ao controle do FPS 10, que obteve 81,7% de viabilidade celular.

Zhang *et al.* (2023) avaliou a combinação de NP de Polidopamina (PDA NPs) com protetor solar comercial não especificado, para fotodanos (*in vivo*) e viabilidade celular (*in vitro*) em relação a sua capacidade fotoprotetora. PDA é um material sintético semelhante à melanina que protege a pele dos danos causados pela luz. Em trabalhos anteriores (Huang *et al.*, 2017), foi demonstrado que PDA NPs são mais fáceis de sintetizar do que a melanina natural e têm propriedades de proteção à luz comparáveis. A formulação foi preparada com 50g de protetor solar e NPs PDA em 2,5%, 5% e 10% (p/p), os controles do experimento *in vivo* foram camundongos que não receberam a formulação e nem fotodano, camundongo não recebe a formulação e recebe fotodano, camundongo recebe fotodano e a formulação de protetor solar sem PDA. O estudo utilizou a escala Likert para avaliar os fotodanos, como eritema, edema, pigmentação, crostas e desequilíbrio da imunidade (Young, 2006). Os resultados demonstraram que a aparência da pele dos camundongos que receberam protetor solar + 2% NPs PDA se assemelhava à uma pele saudável e possuía um menor escore de eritema. Na avaliação da viabilidade celular, não há testes realizados com a formulação protetor solar com NPs PDA, mas sim, teste realizado sob as NPs, sendo a concentração de NPs PDA em 0, 20, 40 e 60 µg/mL. Por análise de citometria de fluxo o controle (NPs PDA 0%) obteve 22% de morte celular, enquanto que as células HaCat que receberam NPs PDA tiveram um resultado melhor reduzindo a morte celular, sendo dependente da concentração (14%, 12,9% e 6,75% respectivamente). Adicionalmente, o estudo avalia as fibras de

colágeno e elastinas para o fotoenvelhecimento da pele, através da coloração de tricomas de Masson e Van Gieson de Verhoeff (EVG), que foi medida nos camundongos. Os resultados demonstraram que NPs PDA podem prevenir o fotoenvelhecimento, pois inibem a expressão das enzimas MMP-1 e MMP-3 (enzimas de destruição do colágeno, que se elevam quando ocorre inflamação (Tak; Firestein, 2001)).

Formulação com filtros inorgânicos de TiO<sub>2</sub> e nanogel de quercetina foi avaliada no estudo de Bagde *et al.* (2019). A escolha da quercetina se deve ao fato da mesma já ter sido relatada como anti-inflamatória, possuir atividades quimiopreventivas, fazer sequestro de radicais livres e ainda ter uma maior atividade antioxidante dentre os flavonoides (Gibellin *et al.*, 2011; Katiyar, 2016; Weng *et al.*, 2012). As formulações dos filtros continham HPMC 5%, glicerina 2% e propilenoglicol 3% e as quantidades de quercetina e TiO<sub>2</sub> possuíam variação entre as formulações: F1 = 0,08% quercetina, 0% TiO<sub>2</sub>; F2 0,12% de quercetina, 0% TiO<sub>2</sub>; F3 = 0,12% quercetina, 5% TiO<sub>2</sub>; F4 = 0,12% quercetina, 15%TiO<sub>2</sub>. Portanto, o estudo avaliou a quercetina em conjunto do filtro inorgânico e o efeito do antioxidante sozinho. A capacidade de fotoproteção foi avaliada pela quimioprevenção em camundongos fêmeas SKH-1 sem pelos, além das formulações já comentadas, o estudo tem controle negativo e positivo, ou seja, camundongos sem irradiação e sem formulação e sem irradiação apenas. O teste *in vivo* mostrou que após 24 semanas de tratamento o grupo com 0,12% de quercetina e 15% de TiO<sub>2</sub> foi o que melhor apresentou resultados na quimioprevenção, pois demonstrou menor número de tumores em 3,63% em relação ao grupo apenas com UV, e tumores muito pequenos, que não podem ser medidos por um paquímetro, o que confere um efeito significativo.

O estudo de Felippim *et al.* (2020) também utilizou quercetina como antioxidante da formulação, em carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) e em combinação com filtros orgânicos e inorgânicos. O estudo apresentou a avaliação do FPS *in vivo* com 10 participantes, com fototipo II e III da escala Fitzpatrick. O estudo avaliou 4 formulações: apenas o veículo (filtro solar sem adição de quercetina ou nanocarreador), NLC (filtro solar + nanocarreador lipídico), NLC vazio (filtro solar + NLC sem quercetina) e QT (filtro solar + quercetina livre), sendo que a concentração de quercetina nas formulações foi de 0,06% (p/p), o filtro Ethylhexyl Triazone (Uvinul® T150) foi de 4% (p/p), Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol

(and) Aqua (and) Decyl Glucoside (and) Propylene Glycol (and) Xanthan Gum (Tinosorb® M) foi de 8%, os filtros Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (Tinosorb S®) e Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (Univul A Plus®) não possuem a informação de sua concentração. Os filtros solares escolhidos equivalem a FPS 30. Os resultados demonstraram que as melhores formulações são filtro solar + NLC e filtro solar + NLC sem quercetina, com FPS de 59 e 57 respectivamente, não demonstrando diferença significativa entre as duas formulações. A formulação do veículo obteve FPS 44 e a formulação com quercetina livre obteve FPS 44,5, não tendo uma diferença significativa. O maior FPS então foi atribuído pela amostra que continha NLC carregada com quercetina e filtros solares, o FPS alto também obteve a formulação com NLC vazio, isso pode ser atribuído ao fato da composição nano, que pode funcionar como um bloqueador físico para UV.

Oliveira *et al.* (2016a) trouxe a combinação de NPs de gelatina carregadas de rutina (R-NC) com filtros orgânicos BMDDBM, EHMC e Etilhexil dimetil PABA (EHDP). A escolha da rutina como antioxidante da formulação se baseou em seus mecanismos de atividade antioxidante como flavonóide e por já ter sido relatado por outros autores que rutina juntamente com filtros solares possuem efeito sinérgico. Todas as formulações continham BMDDBM 3%, EHMC 7,5% e EHDP 8% e as formulações com NPs em branco (B-NC) ou R-NC continham 40% (p/p), considerando 6,07 mg/mL de rutina. O estudo trabalhou com 3 formulações, F1 = formulação com filtros orgânicos, F2 = filtros orgânicos + B-NC, F3 = filtros orgânicos + R-NC. O estudo mostrou que, antes da irradiação, ao incremento R-NC na formulação, houve aumento do FPS em 48% (F1 com FPS = 17 e F3 com FPS = 25,3), porém, após irradiação, a presença de R-NC não demonstrou diferença significativa, pois F1 obteve FPS = 12 e F3 obteve FPS = 15,7. O autor sugere que os filtros orgânicos sofreram fotodegradação, e a presença de R-NC não evitaram esse efeito.

Em um segundo estudo, Oliveira *et al.*, (2016b) avalia o FPS no método *in vivo* com as mesmas formulações, que envolveu 10 voluntários com fototipo I a III e se utilizou o simulador Multiport 601 para irradiação. Os resultados demonstraram que o FPS *in vivo* das formulações foram as seguintes: F1 = 4,5, F2 = 5,5, F3 = 5. Portanto, o estudo indicou que as R-NC, quando combinadas com filtros químicos, não foram capazes de aumentar o FPS *in vivo*. Isso sugere que as R-NC não são capazes de absorver, espalhar ou refletir a luz UV *in vivo*.

No estudo feito por Ge *et al.* (2023) utilizaram NPs TiO<sub>2</sub> e procianidinas oligoméricas (OPC) como estabilizantes na preparação de emulsão O/A encapsulada em avobenzona (AVB) na fase oleosa. OPC têm mostrado atividades antioxidantes positivas, pois possui vários grupos hidroxila fenólicos e grupos absorvedores de UV (Chen, Kai *et al.*, 2022). A concentração de TiO<sub>2</sub> na formulação foi de 0,05% (p/p) e as concentrações de OPC eram de 0,1, 0,2, 0,4, 0,5, 0,7, 1,0 e 2,0 mmol/L, e 1% AVB. O estudo obteve como resultado que as NPs de TiO<sub>2</sub> com OPC apresentaram maior resistência à irradiação em comparação com as NPs de TiO<sub>2</sub> puras. A adição de OPC aumentou o efeito de blindagem UV, especialmente contra a radiação UVA. Também obtiveram um FPS maior que 15 para todas as amostras.

O estudo de Ghazwani *et al.* (2023) utilizou NPs de prata carregadas de metil-antranilato (MA-AgNPs) para fazer um gel protetor solar. Metil-antranilato pode ser encontrado no extrato de raiz de alcaçuz e em flores de jasmim e possui relatos em câncer de pele, antimicrobiano e um agente bloqueador UV promissor (Al-Abdallah; Al-Faiyz; Shaaban, 2022; Mansuri *et al.*, 2021). O FPS foi avaliado com 3 formulações, gel contendo metil-antranilato, gel com AgNPs e gel contendo MA-AgNPs e os respectivos FPS obtidos foram 24,9, 9,81 e 35,75. O estudo utilizou 3 concentrações diferentes para metil-antranilato e AgNPs, 7,5, 5 e 2,5 mM de AgNPs e 6, 4 e 2% de metil-antranilato. Os resultados dos valores de FPS não estão atribuídos para qual concentração foi obtido o melhor resultado de FPS. O autor sugere que o maior FPS na formulação contendo MA-AgNPs se deve pela melhor absorção de UV pelo carregamento de metil-antranilato em NPs de prata, também por AgNPs terem uma área superficial maior e que colabora para uma melhor proteção a radiação.

Sanju; Vineet; Kumud, (2022) utilizaram safranal em nanopartículas lipídicas (SNL) com o filtro inorgânico, ZnO em sua formulação de protetor solar não oleoso. O estudo utilizou a quantidade média em p/p de 8-15% de ZnO e 10-20% e SLN. Para a determinação do FPS, foi utilizado uma placa em branco para o controle. Após a determinação através do UV-2000S Ultraviolet Transmittance Analyzer, o FPS médio obtido foi de 9,22, que é considerado um FPS baixo.

Protetor solar em creme com NPs contendo morin, um flavonoide com atividade antioxidante, associado aos filtros inorgânicos, nano óxido de zinco (nano ZnO) e nano dióxido de titânio (nano TiO<sub>2</sub>), estudo realizado por Shetty *et al.* (2015).

As formulações foram feitas com NPs contendo morin ou apenas morin ou apenas NPs. As concentrações dos filtros eram de 0,05% (p/p), 4,43-4,55% (p/p) de nano ZnO e nano TiO<sub>2</sub>. Os FPS obtidos foram 2,20 para a formulação sem filtro inorgânicos, morin ou NP; 15,61 para a formulação com os filtros inorgânicos e 18 para a formulação com os filtros inorgânicos e morin, indicando que morin pode aumentar o FPS. A formulação com NPs sem morin e filtros inorgânicos obteve FPS de 16. Formulação de NPs de morin com filtros inorgânicos teve FPS 41,66, mostrando que morin quando associado à NPs, aumentou a proteção UV. O estudo também avaliou uma formulação com os filtros inorgânicos (nano ZnO e nano TiO<sub>2</sub>) e com 2,66% de AVB e este obteve FPS de 28, que foi um valor próximo ao FPS de 29, da formulação contendo filtros inorgânicos (nano ZnO e nano TiO<sub>2</sub>), AVB e morin. A formulação com maior FPS, foi a que continha filtros inorgânicos (nano ZnO e nano TiO<sub>2</sub>), AVB e NPs morin, que foram 42,32, sem uma diferença significativa da formulação sem AVB. É visível que ao adicionar a morin não há um aumento de FPS importante, mas quando associado à NPs, é exibido valores maiores de FPS.

Souza; Campos (2017) avaliaram formulações contendo filtros orgânicos (Tinosorb S® e Tinosorb M®), filtros inorgânicos (Uvinul T150® e Uvinul APlus®) e os antioxidantes Spirulina e nanopartícula lipídica contendo Dimethylmethoxy chromanol (DMC-SLN). Spirulina é uma alga azul-esverdeada que possui atividades anti-inflamatórias e antioxidantes na suplementação dietética (Wu *et al.*, 2016) e DMC possui altas propriedades antioxidantes, sendo um análogo sintético de  $\gamma$ -tocoferol. O estudo avaliou 3 formulações, a saber: i) F1 - controle que não contém os filtros solares e nem os antioxidantes, ii) F2 contém Tinosorb S® e Uvinul T150® 4% (p/p), Uvinul APlus® 1% (p/p), Tinosorb M® 6% (p/p) e sem antioxidantes; iii) F3 continham as mesmas quantidades de filtros, Extrato seco de Spirulina 0,1% (p/p) e SLN contendo DMC 10% (p/p). A avaliação do FPS foi feita em humanos com voluntários e *in vitro* utilizando espectrofotometria de transmitância. A formulação F2 obteve FPS 31,2 *in vivo* e 71,9 *in vitro*, já a formulação F3 obteve FPS 33,6 *in vivo* e 101,3 *in vitro*. Apesar do teste *in vitro* demonstrar que a associação de Spirulina e DMC-SLN aumentam o FPS com os filtros solares, o teste *in vivo* não confirmou este aumento no FPS.

O objetivo de Chen, Xiangyu *et al.* (2022) foi uma nova formulação para filtro solar, com NPs esféricas de Galato de epigallocatequina (EGCG) e ácido UVB aminobenzoico (ABA) (NPs de EA). EGCG é um polifenol extraído do chá verde e

possui relatos de prevenir os danos celulares causados por raios UV, queimaduras solares e possui atividade quimiopreventiva (Sheng *et al.*, 2022). Para comparação, foram escolhidos 2 protetores solares comerciais de FPS 30 e 15. As concentrações de NPs de EA em concentração molar foram de 0,5, 1,0, 0,75, 0,5 e 0,25 para o estudo *in vitro*, que utilizou espectrofotometria de transmitância. Os resultados mostraram que as formulações contendo NPs de EA 0,25 apresentaram proteção UVB semelhante ao FPS 15 e superior ao FPS 30. Em termos de fotoproteção UVA, as formulações contendo NPs de EA 0,25 apresentaram excelente capacidade anti-UVA, com transmitância média de cerca de 5%, em comparação com cerca de 20% e 9% para os filtros solares comerciais.

González-Conde *et al.* (2023) avaliou o efeito sinérgico de NPs de prata (AgNPs) com extratos de *Pyropia columbina* (PCE) como fotoprotetores. O estudo obteve 6 formulações em creme corporal: 1) AgNPs (de 0,1 a 1,0 mg), 2) PCE (de 0,1 a 1,0 mg), 3) AgNPs (de 0,1 a 1,0 mg) e PCE (de 1,0 a 10,0 mg), 4) PCE encapsulado em  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) (de 1,0 a 10,0 mg), 5) PCE encapsulado em  $\beta$ CD (de 1,0 a 10,0 mg) e AgNPs (de 0,1 a 1,0 mg), e 6) PCE encapsulado pNIPAM (de 1,0 a 10,0 mg). O creme base foi utilizado como controle. Como resultado as formulações contendo AgNPs e PCE mostraram atividade fotoprotetora em todas as concentrações. As AgNPs reduziram a transmitância na banda UVB, enquanto o PCE reduziu a transmitância na banda UVA. A combinação de ambas as substâncias produziu um efeito sinérgico, aumentando a absorção de luz na região UV-A. Apesar da redução de transmitância, o valor de FPS foi baixo com pouca variação entre as amostras. O maior FPS obtido foi de 1,21 (1,0 mg AgNPs + 10,0 mg PCE) e o menor foi de 1,03 (creme base - controle). O autor sugere a combinação de AgNPs e PCE em maior concentração para avaliar melhor o efeito sinérgico em fotoproteção.

Piccinino *et al.* (2022) testaram AVB e octilmetoxicinamato nanoencapsulado com lignina. A lignina é um polifenol, recuperado pelo resíduo de celulose e possui atividade antioxidante (García *et al.*, [s. d.]; Haile *et al.*, 2021). O estudo não calcula o FPS da formulação, mas avalia a capacidade da formulação de blindar raios UV. As NPs de lignina carregadas foram capazes de aumentar a capacidade de absorção UV-vis em relação aos controles (NPLs vazias, AVB, octilmetoxicinamato e hidroxitirosol).

O objetivo de Manaia *et al.* (2015) foi fazer uma formulação líquido-cristalina com TiO<sub>2</sub> modificado, utilizando NPs e terpinen-4-ol (TP) como agente antioxidante. TP que é encontrado em óleo de melaleuca e pode neutralizar os radicais livres. O estudo trabalhou com duas formulações diferentes: i) 30% de TiO<sub>2</sub> em ambas e 1% de TP; e ii) e 5% de TP em cada. O controle utilizado foi uma formulação sem a presença TiO<sub>2</sub>. A partir dos testes com espectroscopia de absorvância foi possível concluir que a formulação com TP e TiO<sub>2</sub> foi classificada como de amplo espectro.

Nanogel de goma xantana com NLCs carregados com antioxidante gama-orizanol (GO) e os filtros nano metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (MBBT) (filtro orgânico) e TiO<sub>2</sub> (filtro inorgânico) foi o estudo feito por Badalkhani *et al.* (2023). GO é um antioxidante natural, 10 vezes mais potente que vitamina E (Singh *et al.*, 2019). O estudo relatou que o nanogel obteve FPS 34. A quantidade da formulação não é descrita, apenas a quantidade do antioxidante, que possui 1,8% de GO. O autor acredita que houve um efeito sinérgico entre o antioxidante e os filtros solares utilizados, porém, é difícil elucidar esta teoria quando não são mostrados os resultados com controles e quantidades feitas do nanogel.

No estudo de Gollavilli *et al.* (2020), foi avaliado a formulação de uma nova formulação com nano TiO<sub>2</sub>, nano ZnO e etossomos modificados carregados com antioxidante naringina. Foram avaliados 4 formulações: Controle = creme base, F2 = creme base + etossomos de naringina (0,05% p/p), F3 = creme base + nano TiO<sub>2</sub> (4,55% p/p), nano ZnO (4,55% p/p), F4 = creme base + nano TiO<sub>2</sub> (4,55% p/p), nano ZnO (4,55% p/p) + etossomos de naringina (0,05% p/p). Os seguintes FPS foram observados após o teste: Controle = 0,71, F2 = 1,16, F3 = 20,58, F4 = 21,21. O maior FPS em F3 e F4 foi atribuído aos filtros solares incorporados no creme. Em F2 e F4 onde foi incorporado o antioxidante foi observado um sutil aumento no FPS.

Arianto; *et al* (2019) avaliaram uma nanoemulsão contendo óleo de soja como antioxidante e AVB e octilmetoxicinamato (MAC) como filtros orgânicos. O estudo realizou 6 formulações de nanoemulsões, onde a concentração de óleo de soja era crescente (F1 = 0 F2 = 0,5% F3 = 1,5% F4 = 2,5% F5 = 2,73% F6 = 3%) e as quantidades dos filtros se mantinham a mesma (AVB 3% e MAC 7,5%). Uma fórmula de emulsão foi preparada com 3% de AVB, 7,5% de MAC e 2,73% de óleo de soja. A partir dos testes realizados sobre os parâmetros físico-químicos das nanoemulsões, a formulação F5 foi escolhida para realizar a capacidade fotoprotetora. A nanoemulsão com óleo de soja F5 teve FPS maior que formulação sem óleo e com

filtros solares, obtendo FPS 21,57 para F5 e FPS 16,52 para F1, os autores então concluíram que o óleo de soja absorve os raios UVB e que possui sinergismo com os filtros solares da nanoemulsão.

Niculae *et al.* (2014) desenvolveu NCLs (Carreadores lipídicos nanoestruturados) com óleo de farelo de arroz (RBO) e óleo de semente de framboesa (RSO) como antioxidantes e com filtros orgânicos BMDBM e octocrileno (OCT). O estudo verificou a capacidade fotoprotetora dos óleos vegetais separadamente, portanto, as formulações de 1 a 6 foram preparadas contendo NLC e óleo de farelo de arroz e as formulações de 1 a 7 foram preparadas contendo NLC e óleo de semente de framboesa. As concentrações dos filtros solares ficaram em 2,5% BMDBM/1% OCT, 1,75% BMDBM/1,75% OCT e 1% BMDBM/2,5% OCT. As melhores combinações foram NLC 3, que continha 10,5% de RBO NLC 9 que continha 10,5% de RSO, os respectivos FPS eram de 17,3 e 13. A formulação NLC 3 absorveu até 91% dos raios UVA (EUVA-PF = 40,2) e absorveu até 93% dos raios UVB.

Em Joshi *et al.* (2018), naringenina foi usada em NPs em combinação com os filtros inorgânicos TiO<sub>2</sub> e ZnO para aumentar o efeito protetor. Foram avaliadas 5 formulações: F1 = creme base + gel aloe vera 0,5% + naringenina (droga pura) 0,05% F2 = creme base + NPs de naringenina 0,05% F3 = creme base + gel aloe vera 0,5% + NPs de naringenina 0,05% + transcitol-P 0,5% F4 = creme base + NPs de naringenina 0,05% + transcitol-P 0,5% + filtros inorgânicos 4,43% F5 = creme base + gel aloe vera 0,5% + NPs de naringenina 0,05% + transcitol-P 0,5% + filtros inorgânicos 4,43%. Os testes *in vitro* demonstraram que os maiores valores de FPS foram para F4 e F5, pois estes continham filtros inorgânicos, 24,66 e 27,02 respectivamente. A diferença entre os valores de FPS pode ser atribuída à aloe vera, pois esta foi a diferença entre as formulações. Além disso, há relatos em que aloe vera pode fazer o efeito de modulação na pele, evitando a sensibilização cutânea, porém, não há estudos clínicos que comprovem isso. Quando comparamos o FPS de F1 que possui a droga pura e F2 que possui NPs de naringenina temos 0,34 e 0,71 de FPS respectivamente.

Um trabalho de revisão da literatura realizado por (Fonseca *et al.*, 2023) observou que os flavonoides associados com filtros UV em geral aumentaram o FPS da formulação. Lignina com octocrileno, salicilato de etilhexil, butilmetoxidibeno, zoilmetano e etilhexil triazona obteve um aumento de até 5 vezes o fator de proteção

UVA em relação ao protetor solar sem as NPs de lignina. NPs de gelatina com rutina e os filtros Etil hexil dimetil PABA, etilhexil metoxicinamato, metoxidibenzoilmetano apresentaram proteção UV. Nanocápsulas de lignina-polidopamina associadas aos filtros AVB, etilmetoxicinamato apresentou um FPS 195,33. NPs de lignina com nano ZnO aumentaram o FPS em 1,5 vezes. Nesta revisão há outros estudos com antioxidantes, porém, sem associação de filtros solares. Sendo assim, os estudos científicos apresentados aqui corroboram em sua maioria com o observado no recente artigo de revisão da literatura, onde, quando se é feita a associação de antioxidantes a filtros solares, é possível observar o aumento do FPS.

### 4.3 Avaliação da capacidade antioxidante

**Tabela 3** - Antioxidantes, concentrações e controles para avaliar a capacidade antioxidante.

Antioxidantes	Concentração	Controle	Método de avaliação para capacidade antioxidante	Autores
Extrato de morango e CoQ10	25, 50 e 100 µg/mL CoQ10 50 µg/mL Extrato de morango	-	ORAC	Gasparini <i>et al.</i> 2015
Polidopamina em nanopartículas	2,5 % 5% e 10% (p/p)	-	DPPH	Zhang <i>et al.</i> 2023
Quercetina	0,08 % e 0,12% (p/p)	-	-	Bagde <i>et al.</i> 2019
Rutina	40% (p/p)	Nanopartículas em branco	DPPH	Oliveira <i>et al.</i> 2016a
Procianidinas oligoméricas	0,1 mmol/L, 0,2mmol/L, 0,4mmol/L, 0,5mmol/L, 0,7mmol/L, 1,0mmol/L e 2,0 mmol/L,	Emulsão de ·OH e ·O <sub>2</sub> -	Ensaio de taxa de depuração	Ge <i>et al.</i> 2023
Metil-antranilato	6%, 4% e 2% (p/p)	Ácido ascórbico	DPPH	Ghazwani <i>et al.</i> 2023
Safranal em nanopartícula lipídica	10% - 20% (p/p)	-	-	Sanju <i>et al.</i> 2022
Morina	Morin (2,5–5 mg) 0,05 % (p/p) da NPs de morin	Quercetina	DPPH	Shetty <i>et al.</i> 2015
Espirulina e DMC	Extrato seco de espirulina 0,1 % p/p SLN carregado com DMC 10% p/p	-	-	Souza; Campos, 2017
Quercetina	0,06% 9p/p)	-	-	Felippim <i>et al.</i> 2020

Polifenol extraído do chá verde	0,5 mol, 1,0mol, 0,75mol, 0,5mol e 0,25mol	Vitamina C e E	DPPH e ABTS	Chen, Xiangyu <i>et al.</i> 2022
Algas vermelhas <i>Pyropia columbina</i>	1 mg - 10 mg	-	ABTS	González-Conde <i>et al.</i> 2023
Lignina	500 µg/mL, 250 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL e 10 µg/mL	-	DPPH	Piccinno <i>et al.</i> 2022
Terpinen-4-ol	1% e 5% (p/p)	-	-	Manaia <i>et al.</i> 2015
Gama-orizanol	1,8% (p/p)	-	-	Badalkhani <i>et al.</i> 2023
Etossomos de Naringina	5-1000 µg/mL	Padrão de curcumina	ABTS	Gollavilli <i>et al.</i> 2020
Óleo de soja	2,73% (p/p)	-	-	Arianto <i>et al.</i> 2019
Óleos vegetais de farelo de arroz e óleo de framboesa	10,5% (p/p)	-	Quimioluminescência	Niculae <i>et al.</i> 2014
Nanopartículas de gelatina aprisionadas à rutina	40% (p/p)	I) Fórmula sem antioxidante II) Fórmula com Nanopartícula em branco	<i>In vivo</i> humano - Fluxometria Laser Doppler	Oliveira <i>et al.</i> 2016b
Naringina encapsulada em nanopartículas	0,05% (p/p)	-	ABTS	Joshi <i>et al.</i> , 2018

Fonte: Autora, 2024.

O ensaio de DPPH foi utilizado nos estudos de Oliveira *et al.* (2016a), (Chen, Xiangyu *et al.*, 2022; Ghazwani *et al.*, 2023; Piccinino *et al.*, 2022; Shetty *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2023). Nesse método, o DPPH é um composto que possui um radical livre estável. Quando um antioxidante está presente, ele doa um elétron ao radical livre do DPPH, convertendo-o em uma forma estável não reativa. A mudança de cor do DPPH é medida pela absorção de luz a uma determinada frequência e é proporcional à atividade antioxidante do composto teste. Portanto, quanto maior a redução da cor do DPPH, maior é a atividade antioxidante do composto testado.

O ensaio de atividade antioxidante em Oliveira *et al.* (2016a) mostrou que as R-NC (Nanopartículas de gelatina carregadas de rutina) aumentaram a atividade antioxidante em 74% em comparação com a rutina livre. Além disso, as R-NC e as B-NC (Nanopartículas em branco) exibiram um perfil antioxidante, atribuído à composição de aminoácidos do biopolímero.

O ensaio de DPPH no estudo de Zhang *et al.*, (2023) que avaliou a capacidade antioxidante das NPs de PDA (NPs de Polidopamina) obtiveram como resultado uma boa atividade antioxidante, com uma taxa de sequestro de 89,6% a

uma concentração de 380 µg/mL. Demonstrou que o antioxidante nanoencapsulado possui atividade antioxidante.

No ensaio, as MA-AgNPs (NPs de prata carregadas de metil-antranilato), a MA (metil-antranilato) pura e o ácido ascórbico foram incubadas com radicais livres de hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ). A atividade antioxidante foi avaliada pela redução da concentração de  $\bullet\text{OH}$ . Como resultado obtido no estudo de Ghazwani *et al* (2023), as MA-AgNPs apresentaram uma atividade antioxidante de 83,24%, enquanto a MA pura apresentou uma atividade antioxidante de 69,14%. O ácido ascórbico, uma referência antioxidante bem estabelecida, apresentou uma atividade antioxidante de 98,21%. Isso significa dizer que as NPs de prata carregadas de metil-antranilato possuem ação antioxidante equiparadas a antioxidantes já bem estudados.

Em ensaio *in vitro*, os resultados do estudo de Shetty *et al.* (2015) mostraram que a atividade sequestradora de radicais livres foi maior em NPs de morin do que em morin livre. O CI50, o valor que indica a concentração de composto necessária para reduzir 50% dos radicais livres, foi de 8,45 µg/mL para as NPs de morin, 10,29 µg/mL para a quercetina e 12,49 µg/mL para a morin simples. A atividade antioxidante *in vivo* de dois cremes solares otimizados (SC5 e SC8) foi avaliada em ratos expostos à radiação UVB. A atividade antioxidante foi avaliada pela determinação dos níveis de três antioxidantes endógenos: glutathiona reduzida (GSH), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD). Nos testes *in vivo* com ratos Wistar foi mostrado que a exposição à radiação UVB causou uma redução significativa nos níveis de CAT e SOD na pele dos ratos. Os cremes SC5 (NPs de morin, nano TiO<sub>2</sub> e ZNO) e SC8 (AVB, NPs de morin, nano TiO<sub>2</sub> e ZNO) foram capazes de prevenir essa redução, elevando os níveis de CAT e SOD para valores próximos aos observados em ratos não expostos à radiação UVB. O nível de GSH na pele dos ratos expostos à radiação UVB aumentou significativamente em relação aos ratos não expostos. Os cremes SC5 e SC8 foram capazes de reduzir esse aumento, mantendo os níveis de GSH próximos aos observados em ratos não expostos à radiação UVB. Os resultados deste estudo indicam que os cremes SC5 e SC8 possuem atividade antioxidante significativa na pele contra a radiação UVB. Essa atividade antioxidante é provavelmente devido à presença de morin, um composto antioxidante natural que é o ingrediente ativo dos cremes.

A atividade antioxidante de NPs de EA (NPs esféricas de Galato de epigallocatequina e ácido UVB aminobenzoico) foram avaliadas usando testes de

sequestro de radicais livres ABTS e DPPH em Chen, Xiangyu *et al.* (2022). EGCG (Galato de epigallocatequina), vitamina C (Vc) e vitamina E (Ve) foram usados como controles positivos. Os resultados mostraram que as NPs de EA apresentaram atividade antioxidante significativamente superior à de Ve e Vc em ambos os testes. Na concentração máxima de 20  $\mu\text{g/mL}$ , a taxa de depuração do ABTS das NPs de EA atingiu cerca de 90%, mostrando sua capacidade de eliminação comparável à do EGCG. Os valores de IC50 obtidos também indicaram que as NPs de EA apresentaram maior atividade sequestradora que Ve e Vc. As NPs de EA também apresentaram certa capacidade de extinguir os radicais livres DPPH. Todos os grupos de NPs de EA apresentaram os menores valores de IC50 em comparação com Ve, indicativo de sua inerente atividade sequestradora de radicais livres DPPH derivada do EGCG. A capacidade de sequestro de radicais livres hidroxila de diferentes NPs de EA também foi investigada no mesmo estudo. Na concentração elevada (1  $\text{mg/mL}$ ), a taxa de remoção foi de cerca de 59 % para Ve, 84% para EGCG e 89% para Vc. A taxa de depuração de todos os EA NPs foi de cerca de 100%, mostrando sua forte capacidade de sequestro de radicais livres hidroxila. Além disso, a taxa de sequestro de diferentes NPs de EA para radicais ânion superóxido foi medida. A capacidade de sequestro dos NPs de EA aumentou com a concentração elevada para 0,6  $\text{mg mL}^{-1}$ . A taxa de remoção mais elevada de NP EA atingiu até cerca de 80%, comparável com a de Ve. Portanto, as NPs de EA apresentaram atividade antioxidante significativamente superior à de Ve e Vc em ambos os testes de sequestro de radicais livres ABTS e DPPH.

A atividade antioxidante de NPLs (nanopartículas lipídicas) do estudo de Piccinino *et al.* (2022) foi avaliada pelo ensaio de sequestro do radical DPPH. O ensaio foi realizado a partir de diferentes quantidades de NPLs (500, 250, 100, 50 e 10  $\mu\text{g/mL}$ ) em água, que foram adicionados a uma solução de DPPH recém-preparada (2,45 mL, 0,7 mM em metanol). A análise espectrofotométrica foi realizada em duplicata a 25 °C. Os resultados mostraram que as NPLs apresentaram atividade antioxidante significativa, com valores de CI50 variando de 1,3 a 2,7  $\mu\text{g/mL}$ . NPLs-5 e NPLs-1/5 apresentaram maior atividade antioxidante do que as NPLs-1 e NPLs vazias. Portanto, as NPLs contendo lignina que tiveram maior efeito antioxidante foram aquelas com octilmetoxicinamato (NPLs-5) e AVB com octilmetoxicinamato (NPL-1/5).

A atividade antioxidante da naringina e de seus etossomos pelo estudo de Gollavilli *et al.* (2020) foi avaliada pelo ensaio de sequestro do radical ABTS. O princípio da técnica de ABTS é a medida da capacidade relativa dos antioxidantes de eliminar o radical monocátion ABTS (ABTS•+). O ensaio foi realizado a partir de diferentes concentrações de naringina (5-1000 µg/mL) e etossomos de naringina (5-1000 µg/mL) em DMSO, com padrão de curcumina. A absorvância da solução foi medida a 734 nm após 20 minutos de incubação a 37 °C. Os resultados mostraram que a naringina apresentou atividade antioxidante, embora menos potente do que o padrão de curcumina. A formulação etossômica apresentou CI50 valor elevado comparado à suspensão de naringina, o que indicou que a disponibilidade de naringina em um determinado momento de análise é menor no etossomo do que na suspensão de naringina devido à liberação lenta de naringina das vesículas.

Em González-Conde *et al.* (2023), a capacidade antioxidante foi medida em extrato seco de PCE (extratos de *Pyropia columbina*) pelo ensaio do ABTS, e como resultado apresentou teor de fenóis totais de 53,5 mg/g ED (10,7 mg/g PS), e capacidade antioxidante de 32,5 mg/g PS (5,8 mmol Equivalente Trolox (TE)/g PS). Esses valores estão de acordo com os obtidos por outros autores em *Porphyra sp.*, que variaram de 5 a 10,5 mg/g PS para o teor de fenóis totais, e de 3 a 20 mg/g PS para a capacidade antioxidante. Portanto, o extrato de PCE é considerado um antioxidante, por conter teor de fenóis

No estudo de Joshi *et al.* (2018) também foi utilizado a técnica ABTS para avaliar a capacidade antioxidante. As amostras utilizadas nos testes foram o padrão de curcumina, naringina pura e NPs de naringina. A absorvância da solução foi medida a 690 nm após 20 minutos de incubação a 37°C. Os resultados mostraram que o CI50 da naringenina pura foi de 14,78 µg/mL, CI50 das NPs de naringenina foi de 15,44 µg/mL e o padrão de curcumina apresentou o CI50 de 12.33 µg/mL. Naringenina pura e as NPs de naringenina apresentaram atividade antioxidante, embora menor do que a curcumina. A menor atividade da naringenina em sua forma nanoparticulada pode ser devido à liberação lenta da naringenina no meio devido à matriz/revestimento polimérico. A naringenina livre, ou seja, não encapsulada, é capaz de se difundir mais rapidamente no meio, o que lhe confere maior atividade antioxidante. Portanto, em relação à atividade antioxidante, o nanoencapsulamento não foi benéfico neste caso.

O trabalho de Niculae *et al.* (2014) avaliou a capacidade antioxidante com o método de quimioluminescência, mede a capacidade da amostra de sequestrar radicais livres que oxidam o luminol, gerando luz. Quanto maior a atividade antioxidante, menor a intensidade de luz emitida. As amostras utilizadas foram NLCs carregadas com os filtros BMDBM e OCT (proporção de 7:3) e também os antioxidantes RBO (óleo de farelo de arroz) e RSO (óleo de semente de framboesa). As formulações escolhidas para avaliar a capacidade antioxidante foram NLC 3 (10,5% de RBO) e 9 (10,5% de RSO). Os resultados mostraram que os filtros UV livres apresentaram atividade antioxidante, e foi observado que BMDBM foi mais eficaz que OCT. As NLCs carregadas com a maior proporção de BMDBM para OCT (7:3) apresentaram a melhor atividade antioxidante, independentemente do tipo de óleo vegetal presente, a maior atividade antioxidante entre os óleos vegetais foi atribuída para RBO.

A avaliação da capacidade antioxidante foi feita *in vivo* no estudo de (Oliveira *et al.*, 2016b), com 12 voluntários, 21-41 anos de idade, ambos os sexos e fototipos II, III e IV (Fitzpatrick). O método utilizado foi Fluxometria Laser Doppler, que consiste em medir a variação do fluxo sanguíneo cutâneo em resposta à aplicação de um irritante tóxico, como o nicotinato de etila, a hiperemia induzida pelo nicotinato de etila é um indicador de inflamação, que pode ser causada pela ação de radicais livres. As amostras utilizadas foram F1 = formulação com filtros orgânicos, F2 = filtros orgânicos + B-NC (nanopartículas de gelatina em branco), F3 = filtros orgânicos + R-NC (nanopartículas de gelatina com rutina encapsulada) e um controle de solução salina fisiológica. Os resultados do estudo mostraram que F2 e F3 mostraram redução significativa da hiperemia induzida pelo nicotinato de etila em comparação com F1, indicando que as B-NC e R-NC tem atividade antioxidante. A redução da hiperemia foi mais pronunciada para F3 do que para F2, indicando que a adição de rutina pode aumentar ainda mais a atividade antioxidante dos filtros solares. No entanto, a presença de rutina não influenciou o perfil antioxidante *in vivo*. Isso pode ser devido ao fato de que a rutina não é capaz de penetrar na epiderme viável, onde os radicais livres são gerados. A gelatina presente em B-NC e R-NC, por outro lado, é uma proteína que pode penetrar na epiderme e atuar como antioxidante.

Em Ge *et al.* (2023) a atividade antioxidante das emulsões contendo NPs de TiO<sub>2</sub> e OPC (procianidinas oligoméricas) foi avaliada usando um ensaio de taxa de

depuração (CR). No ensaio, as emulsões foram incubadas com radicais livres de hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) e radicais superóxido ( $\bullet\text{O}_2^-$ ). A atividade antioxidante foi avaliada pela redução da concentração de  $\bullet\text{OH}$  e  $\bullet\text{O}_2^-$ . Os resultados mostraram que as emulsões contendo  $\text{TiO}_2$  e OPC apresentaram uma CR significativamente maior do que a solução aquosa de OPC com a mesma concentração. Isso indica que a capacidade antioxidante das emulsões foi melhor do que a da solução aquosa de OPC. Além disso, os autores avaliaram a atividade antioxidante das NPs de  $\text{TiO}_2$  isoladas. Os resultados mostraram que as NPs de  $\text{TiO}_2$  apresentaram uma CR muito baixa, inferior a 1%. Isso indica que a atividade antioxidante das emulsões não foi devido às NPs de  $\text{TiO}_2$  isoladas.

No estudo feito por Gasparrini *et al.* (2015) a capacidade antioxidante foi avaliada para o extrato de morango, pelos métodos de ORAC, que é o ensaio que mede a capacidade da amostra de reduzir a fluorescência da fluoresceína, que é oxidada por radicais livres, e o método de FRAP, ensaio que mede a capacidade da amostra de reduzir o íon férrico a ferroso. Os extratos de morango apresentaram alta atividade antioxidante, com valores de 13,62  $\mu\text{mol TE/g}$  de PF para FRAP e 53,03  $\mu\text{mol TE/g}$  de PF para ORAC. A atividade antioxidante dos extratos de morango correlacionou-se positivamente com a concentração de compostos fenólicos e vitamina C.

#### **4.4 Avaliação das características físico-químicas das nanoestruturas**

No estudo de Zhang *et al.* (2023), foi avaliado a morfologia das NPs de PDA utilizando microscópio eletrônico de transmissão (TEM) e espectroscopia de absorção UV-Vis. NPs PDA (NPs de Polidopamina) foram preparadas via cloridrato de dopamina oxidado e autopolimerizado em solução alcalina de água-etanol à temperatura ambiente, a morfologia foi então investigada usando TEM, a espectroscopia de absorção UV-vis das NPs PDA foi detectada por espectrofotômetro UV-vis, a biocompatibilidade das NPs PDA foi avaliada pela viabilidade celular de células HaCaT. Como resultado as NPs PDA apresentaram uma estrutura esférica monodispersa com um diâmetro médio de 119,4 nm. 3 técnicas foram utilizadas no estudo de Bagde *et al.* (2019) para avaliar o nanogel, que são Espectroscopia de espalhamento dinâmico de luz (DLS), usada para medir o tamanho das partículas, o IP e o potencial zeta dos nanocristais e um estudo

reológico para avaliar a viscosidade dos géis preparados, e também células de difusão de Franz usadas para estudar a deposição cutânea e a liberação de fármacos *in vitro*. Pelo método DLS as amostras foram diluídas em água destilada e medidas a um ângulo de espalhamento de 90°. O tamanho das partículas foi determinado a partir da dispersão do raio de luz. O IP foi determinado a partir da curva de potencial zeta e como resultado os nanocristais apresentaram um tamanho médio de 100 nm, um IP de  $5,5 \pm 0,5$  e um potencial zeta de  $-30,0 \pm 1,0$  mV. A reologia foi determinada com as amostras sendo medidas usando geometria de placa paralela a uma taxa de cisalhamento de  $1 \text{ s}^{-1}$ . A viscosidade foi determinada a partir da relação entre a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento e como resultado a viscosidade dos géis preparados diminuiu com o aumento da temperatura. O nanogel contendo quercetina (0,12%) + TiO<sub>2</sub> (15%), apresentou a menor viscosidade a todas as temperaturas testadas. Para a célula de difusão de Franz a pele humana dermatomed foi montada entre os compartimentos doador e receptor das células de difusão de Franz. As formulações foram aplicadas uniformemente na superfície da pele no compartimento doador e a quantidade de fármaco depositada na pele foi determinada por CLAE. Como resultado, todos os nanogéis apresentaram liberação de fármaco acima de 70% em 24 h. O nanogel contendo quercetina (0,12%) apresentou a maior deposição de fármaco na pele (0,09 mg/gm de pele).

Em Oliveira *et al.* (2016a) as técnicas utilizadas foram DLS para medir o potencial zeta das NPs e microscópio eletrônico de varredura (MEV) para avaliar a morfologia. Como resultado, o potencial zeta das NPs foi de -11,0 mV e no MEV as NPs apresentaram morfologia esférica sem aglomerados. Também foi avaliado a eficiência de encapsulmentoda rutina em NPs, que resultou em torno de 58%.

O estudo de Ge *et al.*, (2023) avaliou 3 parâmetros, como tensão superficial, morfologia e estabilidade da emulsão. A morfologia das gotículas de óleo e emulsão foi observada por microscopia óptica e MEV. A tensão interfacial entre óleo branco e água foi medida. As emulsões foram submetidas à centrifugação e aquecimento para avaliar sua estabilidade. A estabilidade de armazenamento a longo prazo das emulsões também foi verificada. A tensão interfacial entre óleo branco e água foi de 42,00 mN/m. A adição de OPC reduziu a tensão interfacial para 35,00 mN/m. A adição de TiO<sub>2</sub> NPs não alterou significativamente a tensão interfacial. As gotículas de óleo apresentaram tamanho médio de 9,03  $\mu\text{m}$  quando preparadas com óleo

branco. As gotículas de emulsão apresentaram tamanho médio de 23,89  $\mu\text{m}$  quando preparadas com óleo branco, 22,23  $\mu\text{m}$  quando preparadas com o-xileno, 16,0  $\mu\text{m}$  quando preparadas com ciclohexano e 9,03  $\mu\text{m}$  quando preparadas com acetato de etila. As emulsões apresentaram excelente estabilidade à centrifugação, temperatura e tempo de armazenamento. A centrifugação a 8000 rpm resultou em uma razão de separação de fase oleosa (COD) de 36%. O tratamento térmico a 70 °C resultou em uma fase oleosa óbvia, mas o tamanho das gotículas da emulsão ainda estava abaixo de 30  $\mu\text{m}$ . As emulsões armazenadas à temperatura ambiente por 6 meses não apresentaram demulsificação.

Em Ghazwani *et al.*, (2023) foi utilizado tamanho das partículas, PDI e potencial Zeta usadas para caracterizar as AgNPs, incluindo o tamanho médio das partículas, o índice de polidispersidade (PDI) e o potencial zeta. As AgNPs foram dispersas em água e o tamanho das partículas, PDI e potencial zeta foram determinados usando um zetasizer. A eficiência de encapsulamento (%) usada para determinar a quantidade de MA (metil-antranilato) aprisionada nas AgNPs, estas foram ultracentrifugadas e a quantidade de MA livre foi determinada por espectroscopia UV-visível. Microscopia eletrônica de transmissão (MET) usada para visualizar a morfologia das AgNPs, as mesmas foram dispersas em água e depositadas em uma grade de carbono, e as imagens foram obtidas usando um microscópio eletrônico de transmissão. Como resultado as AgNPs otimizadas apresentaram tamanho médio de 200 nm, PDI de 0,296 e potencial zeta de -25,34 mV, a eficiência de encapsulamento de MA nas AgNPs otimizadas foi de 87,88% e as AgNPs otimizadas apresentaram morfologia esférica com distribuição de tamanho uniforme.

Em Sanju *et al.* (2022) foram feitas análise granulométrica para avaliar o tamanho médio das partículas, potencial zeta e o índice de polidispersidade, eficiência do aprisionamento: para determinar a quantidade de safranal aprisionado no NPLs e ETM para visualizar a morfologia das partículas do NPLs. Em análise granulométrica as partículas NPLs foram dispersas em água e o tamanho médio das partículas, o potencial zeta e o índice de polidispersidade foram determinados usando um zetasizer. Como resultado, a análise granulométrica do tamanho médio das partículas de NPLs foi de 450,9 nm. O índice de polidispersidade foi de 0,18, indicando uma distribuição de tamanho de partículas relativamente uniforme. A eficiência do aprisionamento do safranal foi de 97%. Esse valor é alto, indicando que

a maior parte do fármaco foi aprisionada na matriz lipídica. As partículas de NPLs apresentaram tamanho nanométrico e forma esférica. Os valores dos potenciais zeta não foram expressos no trabalho.

O estudo de Shetty *et al.* (2015) avaliou o tamanho de partícula pelo espalhamento dinâmico de luz (DLS), potencial zeta em combinação de dopplervelocimetria a laser e método de espalhamento de luz por análise de fase e avaliou morfologia da superfície por MET e microscopia de força atômica (AFM). Também foi avaliado a eficiência de encapsulamento. Como resultado, o tamanho médio de partícula das NPs otimizadas foi de 90,6 nm. O índice de polidispersidade foi de 0,236, as NPs otimizadas apresentaram forma esférica, o potencial zeta das NPs otimizadas foi de -31 mV e eficiência de aprisionamento de 12,27%. Isso mostrou que as NPs apresentaram uma boa estabilidade eletrostática e um tamanho de partícula compatível para penetração na epiderme, porém, foi obtido um baixo percentual de eficiência de aprisionamento.

Em Souza; Campos (2017) foi potencial zeta, o qual foi determinado por por espalhamento dinâmico de luz e eficiência de encapsulamento por quantificação total de DMC (Dimethylmethoxy chromanol) por HPLC . Os valores encontrados de potencial zeta foram de -9,2 mV após 24 horas e -9,0 mV após 54 dias de armazenamento. Esses valores são baixos, indicando que as NPLs carregadas com DMC tem uma carga elétrica negativa relativamente fraca. Isso é característico, pois possui revestimento partícula/emulsão Tween 80, que é um surfactante não iônico. O baixo potencial zeta da NPLs carregado com DMC não foi crítico para sua estabilidade. Isso sugere que as NPLs carregadas com DMC são relativamente estáveis e podem ser armazenadas por períodos prolongados sem desintegração. A eficiência de encapsulamento das NPLs carregadas com DMC após 24h de preparo e após 30 dias de armazenamento a 4,0 °C foi de 96,0% e 95,0%, respectivamente.

O estudo de Felippim *et al.* (2020) avaliou tamanho de partícula por DLS, potencial zeta e eficiência de aprisionamento. O tamanho de partícula obtido foi de 131,9 nm, o potencial zeta foi de -18,00 mV e a eficiência de aprisionamento da quercetina de 98% (o que indica que a maior parte do fármaco foi aprisionado nas partículas). O potencial zeta negativo das partículas contribuiu para sua estabilidade e apresentaram tamanho e índice de polidispersidade (PDI) adequados para aplicações farmacêuticas.

Em Chen, Xiangyu *et al.* (2022) foi feita MEV para observação da morfologia das NPs de EA (Galato de epigalocatequina e ácido UVB aminobenzoico), que foram depositadas em fatias de silicone e fotografadas em um microscópio eletrônico de varredura e como resultado obtido, as NPs de EA foram de 199,3 nm, 309,8 nm, 428,1 nm, 535,9 nm e 591,8 nm com concentrações de EA de 1,5 µg/mL, 1,0 µg/mL, 0,75 µg/mL, 0,5 µg/mL e 0,25 µg/mL respectivamente. NPs de EA sintetizadas apresentaram carga negativa, provavelmente decorrentes dos abundantes grupos hidroxila fenólicos do EGCG (Galato de epigalocatequina). Os potenciais zeta de EA livre foram de 1,5 mV, 1,0 mV, 0,75 mV, 0,5 mV e 0,25 mV. Os potenciais zetas das NPs foram de 24,7 mV, - 26,1 mV, - 24,9 mV, - 20,3 mV e - 18,5 mV. Com a menor razão molar EGCG/ABA (EA), a quantidade de carga das NPs de EA diminuiu e a menor carga foi registrada em EA-0,25 NPs. Os resultados sugeriram que a maior razão molar das matérias-primas consumiria mais grupos funcionais de EGCG e ABA. O potencial zeta negativo das NPs de EA é importante para sua estabilidade coloidal. As partículas com carga negativa repelem-se mutuamente, o que dificulta sua agregação. Em geral, NPs com potencial zeta negativo entre -20 e -30 mV são considerados estáveis. No estudo de Chen, Xiangyu *et al.* (2022), as NPs de EA apresentaram potencial zeta negativo dentro dessa faixa, o que indica que são estáveis coloidalmente.

O estudo de González-Conde *et al.* (2023) avaliou a morfologia das AgNPs, que então foi analisada por TEM, revelando que as partículas são esféricas e de tamanho uniforme, com diâmetro médio de 20 nm.

Em Piccinino *et al.* (2022) foi utilizado a análise hidrodinâmica de diâmetro e potencial zeta, utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS. Os resultados encontrados mostraram que os NPs de lignina apresentaram um diâmetro hidrodinâmico médio de 286-302,3 nm. O potencial de zeta das NPs de lignina apresentou valores constantes de -34 mV,, confirmando a ausência de fenômenos de adsorção significativos na superfície das NPs. Além disso, a análise de SAXS mostrou que os LNPs-1 (contendo AVB e lignina) e LNPs-1/5 (contendo AVB, metoxicinamato de octil e lignina) apresentaram um pico de difração evidente a 3,065 nm<sup>-1</sup>, correspondente a uma distância interplanar de 2,05 nm. Esse pico é característico de uma fase cristalina, e sugere que AVB está presente nas LNPs-1 e LNPs-1/5 na isoforma cristalina II.

No estudo de Manaia *et al.* (2015) foi utilizado o ensaio de difração de raios X, MET e DRS. Os resultados da DRX mostraram que o tamanho médio dos nanocristalitos do TiO<sub>2</sub> xerogel é de cerca de 0,7 nm. Isso é muito menor do que o tamanho médio dos nanocristalitos do TiO<sub>2</sub> comercial, que é de cerca de 56,9 nm. Imagens de MET mostraram que as NPs do TiO<sub>2</sub> xerogel são esféricas e de tamanho uniforme, com diâmetro médio de cerca de 16 nm.

O estudo de Badalkhani *et al.* (2023) avaliou tamanho e distribuição das partículas por DLS, MEV, MET e potencial zeta. Como resultado, foi obtido tamanho de partícula de 148 nm e PDI de 0,21. A incorporação de gama-orizanol (GO) nas NPs não alterou significativamente o tamanho da partícula ou o PDI das partículas. Apresentaram alta eficiência de encapsulação de GO (90%), potencial zeta eletronegativo e alto (-29,2 mV). Após 1 mês de armazenamento, as NLCs otimizadas não apresentaram alterações significativas no tamanho de partícula, PDI ou potencial zeta. Testes acelerados de estabilidade mostraram que as NLCs otimizadas apresentaram boa estabilidade a longo prazo (6 meses) em diferentes condições de armazenamento.

Em Gollavilli *et al.* (2020) foi feita análise granulométrica, potencial zeta, eficiência de aprisionamento de drogas, forma e morfologia da superfície. Os resultados mostraram que os etossomos otimizados apresentaram tamanho médio de 120 nm e PDI de 0,15, apresentaram potencial zeta negativo de -30 mV, a eficiência do aprisionamento de naringina nos etossomos otimizados foi de 95%, e os etossomos otimizados apresentaram morfologia esférica e superfície lisa.

O estudo de Arianto; *et al.* (2019) avaliou o tamanho das partículas, MET e teste em centrifugação. Foi utilizado um analisador de tamanho de partículas (Analysette 22 Nanotec Fritsch) durante 0, 6, 12 semanas. A nanoemulsão que apresentou o menor tamanho médio de gotícula de 68,47 nm, foi a formulação que continha 2,73% de óleo de soja, 3% de AVB e 7,5% de metoxicinamato de octila. Quando comparado a uma emulsão fotoprotetora, essa apresentou tamanho médio de gotícula de 1294,96 nm. As nanoemulsões apresentaram morfologia esférica. Todas as nanoemulsões foram estáveis, sem separação de fases após centrifugação. A emulsão fotoprotetora não foi estável, com formação de separação de fases.

Em Niculae *et al.* (2014) as dispersões de NLCs foram analisadas com um Zetasizer Nano ZS para determinar o tamanho médio de partícula e o índice de

polidispersidade (PDI) e também analisadas por TEM. Também foi avaliado o potencial zeta, eficiência de aprisionamento. O tamanho médio das partículas de NLCs com óleo de semente de framboesa (RSO) foi ligeiramente menor do que o das NLCs com óleo de farelo de arroz (RBO), o encapsulamento dos filtros aumentou o tamanho das partículas. As NLCs apresentaram uma população principal de partículas com uma distribuição de tamanho estreita (PDI = 0,15-0,185). As NLCs apresentaram boa estabilidade com potencial zeta abaixo de -25 mV. NLCs com RBO apresentaram maior eficiência de aprisionamento comparada às NLCs com RSO. A concentração de óleo vegetal teve pouca influência na eficiência de aprisionamento dos filtros UV. A variação da proporção de BMDBM/OCT afetou a eficiência de aprisionamento de ambos os filtros UV, aumentando com a razão BMDBM/OCT.

No estudo de Joshi et al. (2018) as dispersões de NPs foram diluídas e analisadas com um NanoZS (Malvern Instruments) para determinar o tamanho médio de partícula e o PDI. A quantidade de naringenina presente foi determinada em espectrofotômetro UV a 288 nm. As NPs também foram avaliadas por MET. Os resultados mostraram que o tamanho médio de partícula diminuiu com o aumento da concentração de PVA de 0,1% para 1% e o tamanho médio de partícula foi de 131,2 nm para as NPs otimizadas. O potencial zeta não teve diferença significativa entre as formulações. O potencial zeta foi de -25,4 mV para as NPs otimizadas e eficiência de aprisionamento foi de 32,45%.

#### **4.5 Aspectos regulatórios para testes em animais**

A avaliação da capacidade fotoprotetora pode ainda contar com ensaios *in vivo*, com experimentação animal, especialmente camundongos ou ratos, onde recebem fotodanos quando irradiados por luz UVA e UVB e posteriormente é possível realizar uma análise histológica (Zhang *et al.*, 2023). É importante destacar que métodos *in vivo* em animais para fins de avaliação de fotoproteção de protetores solares, não é mais aceito desde que a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 66, de 28 de julho de 2015 entrou em vigor e ainda a Regulação Europeia 2022/776, que entrou em vigor em 26 de janeiro de 2023, ambas indicam a utilização de métodos *in silico* ou *in vitro* para determinação do FPS (Anvisa, 2015, p. 2; Regulamento (UE) 2022/776, 2023, art. 5).

É possível avaliar a fotoproteção de formulações por testes *in vitro*, como uma alternativa à testes em animais. Os estudos de Oliveira *et al.* (2016a), Ge *et al.* (2023), Ghazwani *et al.* (2023), Sanju; Vineet; Kumud, (2022), Shetty *et al.* (2015), Chen, Xiangyu *et al.* (2022), González-Conde *et al.* (2023), Piccinino *et al.* (2022), Manaia *et al.* (2015), Badalkhani *et al.* (2023), Gollavilli *et al.* (2020), Arianto; *et al.* (2019), Niculae *et al.* (2014), Joshi *et al.* (2018) utilizaram exclusivamente técnicas *in vitro* para avaliar a capacidade fotoprotetora de suas formulações e obtiveram resultados indicando valores de FPS.

## CONCLUSÃO

A incorporação de antioxidantes em formulações nanotecnológicas de filtros solares é uma abordagem promissora para melhorar a eficácia e a segurança desses produtos. Os antioxidantes podem ajudar a proteger a pele dos danos causados pela radiação UV, incluindo queimaduras solares, envelhecimento precoce e câncer de pele.

Os antioxidantes atuam neutralizando os radicais livres, moléculas instáveis que podem causar danos às células e por isso podem ser utilizados em formulações em combinação a filtros solares, ocasionando sinergismo e aumentando o FPS.

A nanotecnologia, ao permitir a formulação de sistemas com partículas de tamanho reduzido, mostrou-se uma abordagem promissora para melhorar a eficácia dos ingredientes ativos, promovendo uma distribuição uniforme e uma maior penetração na camada epidérmica. Essa característica, aliada aos benefícios dos antioxidantes naturais, abre perspectivas para o desenvolvimento de formulações mais eficazes no campo da fotoproteção, podendo aliar antioxidantes nanoencapsulados a formulações, sem necessitar fazer o aumento da concentração de filtros solares na mesma.

Por fim, ressalta-se a importância de estudos adicionais para validar ainda mais a segurança e eficácia da combinação de antioxidantes em formulações nanotecnológicas contendo filtros solares.

## REFERÊNCIAS

AL-ABDALLAH, Batool; AL-FAIYZ, Yasair S.; SHAABAN, Saad. Anticancer, Antimicrobial, and Antioxidant Activities of Organodiselenide-Tethered Methyl Anthranilates. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1765, 2022.

ARIANTO, Anayanti; CELLA, Gra; BANGUN, Hakim. Preparation and Evaluation of Sunscreen Nanoemulsions with Synergistic Efficacy on SPF by Combination of Soybean Oil, Avobenzone, and Octyl Methoxycinnamate. **Open access Macedonian journal of medical sciences**, North Macedonia, v. 7, n. 17, p. 2751–2756, 2019.

ATRUX-TALLAU, Nicolas *et al.* Quantitative analysis of ligand effects on bioefficacy of nanoemulsion encapsulating depigmenting active. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 122, p. 390–395, 2014.

AYALA, Fabrizio *et al.* The role of optical radiations in skin cancer. **ISRN dermatology**, v. 2013, p. 842359, 2013.

BADALKHANI, Omolbanin *et al.* Nanogel Containing Gamma-Oryzanol-Loaded Nanostructured Lipid Carriers and TiO<sub>2</sub>/MBBT: A Synergistic Nanotechnological Approach of Potent Natural Antioxidants and Nanosized UV Filters for Skin Protection. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, Switzerland, v. 16, n. 5, 2023.

BAGDE, Arvind *et al.* Combination of UVB Absorbing Titanium Dioxide and Quercetin Nanogel for Skin Cancer Chemoprevention. **AAPS PharmSciTech**, United States, v. 20, n. 6, p. 240, 2019.

CÂNCER, Instituto Nacional de. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

CHANG, Jungsoo *et al.* Nanoparticles as a Therapeutic Delivery System for Skin Cancer Prevention and Treatment. **JID Innovations**, v. 3, n. 4, p. 100197, 2023.

CHEN, Xiangyu *et al.* Engineered fabrication of EGCG-UV absorber conjugated nano-assemblies for antioxidative sunscreens with broad-band absorption. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, Netherlands, v. 220, p. 112912, 2022.

CHEN, Kai *et al.* Synthesis and characterization of a broad-spectrum TiO<sub>2</sub>@lignin

UV-protection agent with high antioxidant and emulsifying activity. **International journal of biological macromolecules**, Netherlands, v. 218, p. 33–43, 2022.

CRAYTHORNE, Emma; AL-NIAMI, Firas. Skin cancer. **Medicine**, v. 45, n. 7, Dermatology Part 2 of 2, p. 431–434, 2017.

DALCIN, Ana Júlia F. *et al.* UVB photoprotective capacity of hydrogels containing dihydromyricetin nanocapsules to UV-induced DNA damage. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, Netherlands, v. 197, p. 111431, 2021.

FELIPPIM, Elisa C.; MARCATO, Priscyla D.; MAIA CAMPOS, Patrícia Maria Berardo Gonçalves. Development of Photoprotective Formulations Containing Nanostructured Lipid Carriers: Sun Protection Factor, Physical-Mechanical and Sensorial Properties. **AAPS PharmSciTech**, United States, v. 21, n. 8, p. 311, 2020.

FERREIRA CESTARI, T.; BAZANELLA DE OLIVEIRA, F.; CATUCCI BOZA, J. Considerations on photoprotection and skin disorders. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, v. 139, A world of hyperpigmentary disorders, p. S135–S143, 2012.

FONSECA, Magda *et al.* The Impact of Flavonoid-Loaded Nanoparticles in the UV Protection and Safety Profile of Topical Sunscreens. **Biomolecules**, Switzerland, v. 13, n. 3, 2023.

GARCÍA, Araceli *et al.* Lignin as Natural Radical Scavenger. Study of the Antioxidant Capacity of Apple Tree Pruning Lignin Obtained by Different Methods.

GASPARRINI, Massimiliano *et al.* A Pilot Study of the Photoprotective Effects of Strawberry-Based Cosmetic Formulations on Human Dermal Fibroblasts. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 16, n. 8, p. 17870–17884, 2015.

GE, Shujin *et al.* Design of Proanthocyanidins and TiO<sub>2</sub> Nanoparticles-Based Novel Emulsions as a Platform for UV Protection. **ChemPlusChem**, Germany, v. 88, n. 8, p. e202300287, 2023.

GHAZWANI, Mohammed *et al.* Development and Characterization of Methyl-Anthranilate-Loaded Silver Nanoparticles: A Phytocosmetic Sunscreen Gel for

UV Protection. **Pharmaceutics**, Switzerland, v. 15, n. 5, 2023.

COSSARIZZA, A. et al. Quercetin and cancer chemoprevention. **Evid Based Complementary Altern Med**, v. 2011, p. 591356, 2011.

GOLLAVILLI, Hemanth *et al.* Naringin nano-ethosomal novel sunscreen creams: Development and performance evaluation. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, Netherlands, v. 193, p. 111122, 2020.

GONZÁLEZ-CONDE, Mercedes *et al.* Green Synthesis of Silver Nanoparticles and Its Combination with *Pyropia columbina* (Rhodophyta) Extracts for a Cosmeceutical Application. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, Switzerland, v. 13, n. 6, 2023.

HAILE, Adane *et al.* Pulp and paper mill wastes: utilizations and prospects for high value-added biomaterials. **Bioresources and Bioprocessing**, v. 8, n. 1, p. 35, 2021.

HUANG, Yuran *et al.* Mimicking Melanosomes: Polydopamine Nanoparticles as Artificial Microparasols. **ACS Central Science**, v. 3, n. 6, p. 564–569, 2017.

JOSHI, Haritima *et al.* Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and in vitro and in vivo evaluations. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, England, v. 34, n. 1, p. 69–81, 2018.

KATIYAR, Santosh K. Dietary proanthocyanidins inhibit UV radiation-induced skin tumor development through functional activation of the immune system. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 6, p. 1374–1382, 2016.

KUSUMAWATI, Idha; INDRAYANTO, Gunawan. Natural antioxidants in cosmetics. **Studies in natural products chemistry**, v. 40, p. 485-505, 2013.

LELIÈVRE, D. *et al.* Use of reconstructed skin model to assess the photoprotection afforded by three sunscreen products having different SPF values against DNA lesions and cellular alterations. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 19, p. 100213, 2024.

LIN, Chih-Hung *et al.* Exploring the potential of the nano-based sunscreens and antioxidants for preventing and treating skin photoaging. **Chemosphere**, v. 347, p. 140702, 2024.

LOHAN, Silke B. *et al.* Ultra-small lipid nanoparticles promote the penetration of coenzyme Q10 in skin cells and counteract oxidative stress. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 89, p. 201–207, 2015.

MANAIA, Eloísa Berbel *et al.* Multifunction hexagonal liquid-crystal containing modified surface TiO<sub>2</sub> nanoparticles and terpinen-4-ol for controlled release. **International journal of nanomedicine**, New Zealand, v. 10, p. 811–819, 2015.

MANSURI, Rani *et al.* Potential of Natural Compounds as Sunscreen Agents. **Pharmacognosy Reviews**, v. 15, n. 29, p. 47–56, 2021.

MÉLO, Kathleen César De *et al.* Análise temporal da mortalidade por cancer de pele melanona no Brasil: 2000 a 2016. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 11, n. 4, 2019. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/742/Analise-temporal-da-mortalidad-e-por-cancer-de-pele-melanona-no-Brasil--2000-a-2016>. Acesso em: 26 dez. 2023.

MORABITO, K. *et al.* Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection. **International journal of cosmetic science**, England, v. 33, n. 5, p. 385–390, 2011.

NICULAE, Gabriela *et al.* Rice bran and raspberry seed oil-based nanocarriers with self-antioxidative properties as safe photoprotective formulations. **Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology**, England, v. 13, n. 4, p. 703–716, 2014.

OLIVEIRA, Camila Areias de *et al.* Cutaneous biocompatible rutin-loaded gelatin-based nanoparticles increase the SPF of the association of UVA and UVB filters. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, Netherlands, v. 81, p. 1–9, 2016a.

OLIVEIRA, Camila Areias de *et al.* Safety and efficacy evaluation of gelatin-based nanoparticles associated with UV filters. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, Netherlands, v. 140, p. 531–537, 2016b.

PICCININO, Davide *et al.* Lignin Nanoparticles as Sustainable Photoprotective

Carriers for Sunscreen Filters. **ACS omega**, United States, v. 7, n. 42, p. 37070–37077, 2022.

PICCININO, Davide *et al.* Nano-Structured Lignin as Green Antioxidant and UV Shielding Ingredient for Sunscreen Applications. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, Switzerland, v. 10, n. 2, 2021.

SANJU, Nanda; VINEET, Mittal; KUMUD, Madan. Development and Evaluation of a Broad spectrum Polyherbal Sunscreen formulation using Solid Lipid Nanoparticles of Safranal. **Journal of cosmetic dermatology**, England, v. 21, n. 10, p. 4433–4446, 2022.

SANTOS, A. C. *et al.* Nanotechnology-based sunscreens—a review. **Materials Today Chemistry**, v. 23, p. 100709, 2022.

SHENG, Yue-Yue *et al.* Protective effects of gallic acid against ultraviolet B induced skin damages in hairless mice. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1310, 2022.

SHETTY, Pallavi Krishna *et al.* Development and evaluation of sunscreen creams containing morin-encapsulated nanoparticles for enhanced UV radiation protection and antioxidant activity. **International journal of nanomedicine**, New Zealand, v. 10, p. 6477–6491, 2015.

SINGH, Shalini *et al.* Formulation and evaluation of carrot seed oil-based cosmetic emulsions. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 2, p. 99–107, 2019.

SOUZA, Carla; CAMPOS, Patrícia M. B. G. Maia. Development and photoprotective effect of a sunscreen containing the antioxidants Spirulina and dimethylmethoxy chromanol on sun-induced skin damage. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, Netherlands, v. 104, p. 52–64, 2017.

TAK, Paul P.; FIRESTEIN, Gary S. **NF- $\kappa$ B: a key role in inflammatory diseases**. 2001. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/11830/pdf>. Acesso em: 27 dez. 2023.

WENG, Zuyi *et al.* Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human

Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans. **PLOS ONE**, v. 7, n. 3, p. e33805, 2012.

WU, Qinghua *et al.* The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. **Archives of Toxicology**, v. 90, n. 8, p. 1817–1840, 2016.

YOUNG, Antony R. Acute effects of UVR on human eyes and skin. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 1, UV exposure guidance: A balanced approach between health risks and health benefits of UV and Vitamin D. Proceedings of an International Workshop, International Commission on Non-ionizing Radiation Protection, Munich, Germany, 17-18 October, 2005, p. 80–85, 2006.

ZHANG, Jia *et al.* Bioinspired polydopamine nanoparticles as efficient antioxidative and anti-inflammatory enhancers against UV-induced skin damage. **Journal of nanobiotechnology**, England, v. 21, n. 1, p. 354, 2023.