

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Nanotecnologia na prevenção de danos à pele induzidos por radiação ultravioleta:  
aspectos de segurança e desenvolvimento de formulações inovadoras

CASSIA BRITTO DETONI DA SILVA

Porto Alegre, 2013



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Nanotecnologia na prevenção de danos à pele induzidos por radiação ultravioleta:  
aspectos de segurança e desenvolvimento de formulações inovadoras

Tese apresentada por **Cassia Britto Detoni da Silva**  
para obtenção do TÍTULO DE DOUTOR  
em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Profa. Dr. Sílvia S. Guterres

Porto Alegre, 2013

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 05.04.2013, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Cristiane De Bona da Silva  
Universidade de Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Letícia Scherer Koester  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Maria Vitória Lopes Badra Bentley  
Universidade de São Paulo

#### CIP - Catalogação na Publicação

Detoni, Cassia

Nanotecnologia na Prevenção de Danos à Pele Induzidos por Radiação Ultravioleta: aspectos de segurança e Desenvolvimento de Formulações Inovadoras / Cassia Detoni. -- 2013.  
160 f.

Orientadora: Silvia Guterres.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. fotoproteção. 2. nanotecnologia. 3. terapia PUVA . 4. Resveratrol. 5. ZnO. I. Guterres, Silvia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

**À orientadora:** Agradeço a minha orientadora, prof. Sílvia Guterres, pela confiança em meu potencial e por suas orientações.

**Aos professores:** Agradeço aos professores que em sala de aula contribuíram com o meu crescimento profissional. Em especial, à prof. Adriana Pohlmann que esteve presente e participou ativamente do meu doutoramento, ao prof. Ruy Beck por sua colaborações e ao prof. Helder Teixeira que se fez importante em sala de aula e nos corredores com uma postura positiva, que hoje, tomo como modelo.

**À Banca:** Agradeço aos professores que compuseram a banca de qualificação deste trabalho por suas contribuições. Agradeço também aos que participam da banca examinadora desta defesa.

**Aos colegas:** Agradeço aos colegas, em especial àqueles que se tornaram colaboradores e àqueles que se tornaram, também, amigos.

**À família:** Agradeço aos meus pais e sogros pelo apoio, e aos familiares, tios, tias e avós que também me apoiaram quando precisei.

**Ao marido:** E um agradecimento especial ao Tiago pelo seu imenso companheirismo.



## Resumo

Este trabalho aborda aspectos importantes do uso estratégico da nanotecnologia na prevenção de danos à pele induzidos por radiação ultravioleta. Em um primeiro momento a investigação está focada em caracterizar, por meio de uma combinação de técnicas, o tamanho e distribuição de tamanho de partículas nanométricas para uso cutâneo e avaliar a lipoperoxidação promovida pelo óxido de zinco nanométrico utilizado em protetores solares. As análises de tamanho e de morfologia confirmaram que as partículas nanométricas estão organizadas como aglomerados e/ou agregados. O ensaio de lipoperoxidação em pele suína induzida por radiação UVA mostrou que as propriedades fotoprotetoras do ZnO nanométrico prevaleceram sobre as propriedades fotoreativas. Além do uso de loções de proteção solar, no âmbito da dermatologia vêm se discutindo o uso de substâncias fotoquimiopreventivas como estratégia para prevenir câncer de pele. Sendo assim, na segunda etapa do trabalho é proposta a nanoencapsulação do resveratrol, um potente fotoquimiopreventivo de origem natural, visando a sua fotoestabilização e aumento de sua retenção cutânea. Diferentes estruturas supramoleculares como lipossomas, nanocápsulas poliméricas de núcleo lipídico, nanoesferas e carreadores lipídicos nanoestruturados foram desenvolvidas para encapsular o resveratrol. A fotoisomerização do resveratrol foi significativamente retardada independentemente da estrutura supramolecular empregada para a sua nanoencapsulação. Protegidas da luz, as formulações, nanocápsulas de núcleo lipídico, os carreadores lipídicos nanoestruturados e livre, apresentaram perfis de penetração de resveratrol semelhantes. Por outro lado, sob irradiação UVA o resveratrol apresentou quantidades maiores na epiderme total quando as amostras nanoencapsuladas foram aplicadas. Os fotoquimiopreventivos podem ser utilizados para prevenir danos induzidos por varias fontes de radiação UV, tais como a fotoquimioterapia (PUVA, psoralenos + UVA). Experimentos *in vivo* mostraram que o resveratrol, mesmo em baixas doses, reduz os danos fisiológicos induzidos à pele pela terapia PUVA. O resveratrol nanoencapsulado tem um efeito preventivo tardio em relação ao livre no que diz respeito aos danos fisiológicos. As nanocapsulas de núcleo lipídico brancas (sem resveratrol) reduzem a produção de TBARS e proteína p53 na pele, mostrando-se potenciais preventivos de danos à pele. Este trabalho mostra, ainda, a potencialidade de redução de efeitos fototóxicos por meio da nanoencapsulação

destes ativos. Usando o 8-MOP (8-metoxipsoraleno) como fármaco modelo em um ensaio microbiológico foi demonstrado que a forma livre é mais fototóxica do que a forma nanoencapsulada. Os resultados corroboram que o campo de aplicabilidade da nanotecnologia nas estratégias de prevenção de danos à pele induzidos por UVA é diversificado e promissor. As partículas inorgânicas entraram rapidamente no mercado e os aperfeiçoamentos de algumas delas têm garantido sua eficácia e segurança, como demonstrado para o óxido de zinco nanomizado. Por sua vez, os nanocarreadores são resultado da aplicação de uma ampla base científica, mais moderna e preocupada com a segurança individual e ambiental, abrindo espaço para formulações inovadoras, como é o caso das nanopartículas biodegradáveis contendo resveratrol aqui demonstradas.

**PALAVRAS CHAVE:** fotoproteção, fotoquimioprevenção, resveratrol, óxido de zinco, penetração cutânea, fotoestabilidade.

**Title:** Nanotechnology in the prevention of ultraviolet radiation induced skin damage: safety aspects and development of novel formulations

## **Abstract**

This work is regarding important aspects of the strategic use of nanotechnology in the prevention of ultraviolet radiation induced skin damage. In a first moment, the research is focused on the characterization of size distribution and the evaluation of lipoperoxidation promoted by nanosized ZnO used as a sun block. The analyses of size and morphology indicated that the particles are in the nanometric range and organized as agglomerates and/or aggregates. A study of UVA induced lipoperoxidation on porcine skin showed that the photoprotective properties of nanosized ZnO prevail over its photoreactive properties. Besides the use of inorganic sun blocks, the use of photochemopreventives is being highly discussed as a strategy to prevent skin cancer. Taking this into account, in another stage of this work the nanoencapsulation of the chemopreventive resveratrol is proposed. This nanoencapsulation viewed the increase of resveratrol photostability and cutaneous retention. Different supramolecular structures such as liposomes, polymeric lipid-core nanocapsules, nanospheres and nanostructured lipid carriers were developed to encapsulate resveratrol. Photoisomerization was significantly delayed by encapsulating resveratrol independently of the supramolecular structure used. Protected from light, the skin penetration profiles were very similar, but under UVA radiation the nanoencapsulated *E*-resveratrol showed increasing amounts in the total *epidermis*. Photochemopreventives can be used to prevent damage induced by several UV radiation sources, such as photochemotherapy (PUVA). *In vivo* experiments show that resveratrol, even at low doses, reduces the physiological damage to the skin induced by PUVA therapy. Resveratrol loaded lipid-core nanocapsules have a retarded preventive effect against physiological skin damage when compared to free resveratrol. Blank lipid-core nanocapsules (without drug) reduce TBARS and p53 protein production in the skin, showing a potential application in the prevention of skin damage. This work also shows the potential of reducing phototoxic effects through nanoencapsulation of phototoxic drugs. Using the 8-mop (8-methoxypsoralen) as model drug in a microbiological assay the free form showed itself to be more phototoxic than the 8-mop loaded nanocapsules. Briefly, the applications of nanotechnology as a strategy to prevent skin damage induced by UV radiation are promising. Inorganic particles entered rapidly in the commercial arena

and are now being improved to assure efficacy and safety. In parallel, the more modern applications of nanoparticles are based on consolidated scientific data, with concerns on individual and environmental safety and open space for novel formulations.

**KEY WORDS:** photoprotection, photochemoprevention, resveratrol, zinc oxide, skin penetration, photostability.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO .....	9
3. ARTIGO EM FASE DE SUBMISSÃO.....	45
3.1. Revisão de literatura .....	46
3.2. Objetivo .....	51
3.3. Artigo 1: Skin penetration, Photoreactivity and Photoprotective Properties of Nanosized ZnO .....	53
4. ARTIGO PUBLICADO .....	69
4.1. Revisão de literatura .....	70
4.2. Objetivo .....	75
4.3. Artigo 2: Photostability and Skin Penetration of <i>E</i> -resveratrol Nanoencapsulated in Different Supramolecular Structures .....	79
5. ARTIGO EM FASE DE SUBMISSÃO.....	89
5.1. Revisão de literatura .....	90
5.2. Objetivo .....	96
5.3. Artigo 3: Photostability and Skin Penetration of <i>E</i> -resveratrol Nanoencapsulated in Different Supramolecular Structures .....	99
6. COMUNICADO EM FASE DE SUBMISSÃO.....	125
6.1. Revisão de literatura .....	126
6.2. Objetivo .....	128
6.3. Artigo 4: Use of nanoencapsulation to reduced 8-methoxpsoralen phototoxicity .....	130
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	135
8. ANEXOS .....	139



## **PARTE 1: INTRODUÇÃO**

## 1. Introdução

Os danos provocados pelos raios ultravioletas têm se tornado um problema de saúde pública. Sabe-se que a radiação ultravioleta provoca envelhecimento cutâneo e danos ao DNA levando a cânceres de pele (AFAQ et al., 2005). A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diversos relatórios de estímulo à proteção solar e prevenção destes danos. Geograficamente, os países localizados em regiões tropicais estão mais suscetíveis aos danos induzidos pela exposição solar (OMS, 1994). Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram que em 2012 foram registrados 62.680 novos casos em homens e 61.490 em mulheres de câncer de pele do tipo não-melanoma no Brasil (INCA, 2012).

O principal método adotado para combater os danos promovidos pela radiação ultravioleta é a conscientização da necessidade de preveni-los através da proteção solar. A proteção solar é algo que vem sendo utilizado há milhares de anos, mas que nas últimas décadas se tornou cada vez mais eficiente e prática. Inicialmente ela era baseada apenas em roupas e acessórios. Chapéus de diferentes materiais e *designs* em todo o mundo foram desenvolvidos desde as comunidades asiáticas até as comunidades que habitavam a Europa. No Egito o *kohl* foi utilizado como pintura facial para a proteção dos olhos. Atualmente, a vestimenta e acessórios de proteção ainda mantêm sua funcionalidade, mas na sociedade atual a grande ferramenta de proteção são os protetores solares (F'GUYER et al., 2003).

As formulações fotoprotetoras podem conter filtros orgânicos e/ou inorgânicos. Os filtros solares orgânicos são moléculas com grupos cromóforos na região do espectro ultravioleta. Estes são divididos em filtros UVB (290 a 320 nm) e UVA (320 a 400 nm). Os filtros solares inorgânicos são óxidos metálicos com alto índice de refração capazes de refletir, espalhar e absorver a luz no espectro da radiação UV (MURPHY et al., 1999).

Seguindo a evolução das tecnologias de proteção solar, na década de 90 do século XX os filtros inorgânicos passaram a apresentar tamanhos de partículas

submicrométricos a fim de aumentar sua capacidade de proteção e de melhorar o aspecto opaco que a forma convencional provocava após a aplicação (SERPONE et al., 2007). Os principais filtros inorgânicos são o óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>). Estas partículas nanométricas são potentes fotocatalizadores, fato que traz à tona uma série de questões de segurança quanto aos seus usos (DECHSAKULTHORN et al., 2007). A toxicidade de nanopartículas de ZnO e TiO<sub>2</sub> para aplicação cutânea é bastante estudada e a principal causa de danos são as vias de estresse oxidativo que promovem danos às proteínas, membrana e ácidos nucléicos em diversos ensaios com células epiteliais *in vitro* (RAMPAUL et al. 2007; SHARMA et al., 2009). A Comissão Científica Européia financiou uma série de pesquisas no tema através de um projeto denominado NANODERM. Em 2000, um relatório de opinião foi publicado pela Comissão Científica Européia de Produtos para Consumo confirmando a segurança do uso de TiO<sub>2</sub> em até 25% (m/m) para formulações de protetores solares (SCCNFP, 2000). Em 2003, um relatório nos mesmos padrões confirmou que para garantir a segurança do uso de ZnO em formulações de proteção solar mais estudos seriam necessários (SCCNFP, 2003). Adicionalmente, a redução de tamanho excessiva poderia levar a uma penetração ou até permeação cutânea das partículas. Sendo assim, estudos sobre os possíveis danos à pele e sobre a penetração cutânea de nanoestruturas de ZnO se fazem necessários para a comprovação da segurança de uso em fotoprotetores.

Apesar da séria questão de segurança levantada em torno do uso destes filtros, a nanotecnologia, de forma geral, agrega muitas vantagens à prevenção de danos à pele. Em se tratando de filtros inorgânicos, as principais vantagens são o amplo espectro de proteção, a baixa ou nenhuma alergenicidade, a boa aceitabilidade cosmética e a alta capacidade de elevar o fator de proteção solar (SERPONE et al., 2007). A nanotecnologia também possibilita o uso de nanocarreadores de ativos fotoprotetores. Neste sentido se destacam vantagens, como a ampla área de superfície que auxilia na distribuição homogênea dos ativos lipofílicos na pele, a possível redução de efeitos alergênicos de ativos fotoprotetores,

a fotoestabilização dos ativos e o aumento do tempo de residência do ativo na superfície da pele (GUTERRES et al., 2007). Além disso, os nanocarreadores também refletem a luz e, desta forma, podem atuar em sinergismo com os cromóforos, elevando o fator de proteção solar (WISSING et al., 2003 ; PAESE et al., 2009)

Assim, o uso da nanotecnologia em proteção solar evoluiu além da nanomização dos filtros inorgânicos, sendo desenvolvidas, na atualidade, partículas contendo filtros orgânicos incorporados. A encapsulação de filtros solares orgânicos em nanoestruturas é capaz de aumentar sua fotoestabilidade, elevar a capacidade fotoprotetora e aumentar o tempo de retenção destas substâncias na pele (JAIN e JAIN, 2010). Estas partículas variam quanto ao material e ao *design*, sendo os principais materiais: os lipídios e os polímeros; os principais *designs*: o matricial e o compartimentado (núcleo e parede). O uso de filtros nanoencapsulados ainda é recente no mercado, mas a literatura científica evidencia suporte consistente para o uso seguro destes (GUTERRES et al., 2007).

Outra estratégia, também atual, contra os danos solares é o uso de fotoquimiopreventivos, que atuam na iniciação, promoção e progressão da fotocarcinogênese. Por definição, as substâncias quimiopreventivas são capazes de controlar o câncer prevenindo totalmente, retardando ou revertendo a doença por administração oral ou tópica. O termo fotoquimiopreventivo refere-se a substâncias que controlam especificamente a fotocarcinogênese (AFAQ et al., 2005).

Entre os fotoquimiopreventivos, o resveratrol vem ganhando destaque na comunidade científica. Esta substância é um polifenol presente na casca de uvas pretas. Ele atua interrompendo diferentes etapas da carcinogênese e, por este motivo, é proposto na literatura como um quimiopreventivo (KUNDU et al., 2008). Sendo assim, a aplicação tópica de resveratrol se apresenta como uma alternativa promissora para a prevenção de câncer de pele. Esta substância, assim como muitos polifenóis, é fotolábil e apresenta uma mudança conformacional quando exposta à luz, reduzindo sua atividade antioxidante e anti-carcinogênica (STIVALA et

al., 2001). Além de fotolábil o resveratrol em soluções aquosas com pH 8 e pH 6 apresenta alta permeação cutânea, o que levaria a sua perda para a circulação sistêmica (HUNG et al., 2008).

A radiação solar não é a única fonte de danos à pele induzidos por radiação UV à qual a sociedade está exposta. A fototerapia (UVB) e fotoquimioterapia (psoralenos associados a UVA – PUVA) também são importantes fontes de danos à pele. A fototerapia com psoraleno associado à UVA (PUVA) aplicada em casos de psoríase expõe o paciente a um elevado risco de câncer de pele do tipo não melanoma (DUNCAN et al. 2008). Segundo Patel e colaboradores (2009) os tratamentos para psoríase, incluindo PUVA, podem aumentar o risco de tumores malignos e os pacientes devem ter um acompanhamento clínico. Assim sendo, é possível formular-se a hipótese de que a aplicação de um agente quimiopreventivo, como o *E*-resveratrol, antes das sessões de PUVA possa reduzir os danos que este tratamento causa à pele, diminuindo, por consequência, também o risco de câncer de pele. Apesar de poucas pesquisas terem sido realizadas neste intuito, dois estudos demonstraram que a ingestão de chá verde, assim como a aplicação tópica de genisteína protegem contra os danos à pele induzidos pela terapia PUVA (ZHAO et al. 1999 e SHYONG et al. 2002).

Tendo em vista a potencialidade da aplicação tópica de resveratrol e as suas limitações para aplicação tópica à pele, este trabalho propõe a sua nanoencapsulação visando o aumento da fotoestabilidade e da retenção cutânea.

Os riscos ligados à terapia PUVA se enquadram como um dano à pele induzido pela radiação UV devido à fototoxicidade associada a fármacos. Apesar dos psoralenos serem um caso clássico de fototoxicidade associada a fármacos, medicamentos contendo alguns antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais também apresentam este efeito adverso. O uso de fotoquimiopreventivos é uma estratégia promissora para a redução destes efeitos.

Considerando que a nanoencapsulação previamente mostrou a capacidade de reduzir efeitos adversos como úlceras gástricas (GUTERRES et al., 2001) e

hepatotoxicidade (MORA-HUERTA et al., 2010), acredita-se que esta tecnologia possui o potencial de reduzir a fototoxicidade se estes fármacos forem encapsulados.

O presente trabalho de tese busca investigar questões relevantes e originais da aplicação da nanotecnologia na prevenção de danos à pele induzidos por radiação ultravioleta. Quatro pontos críticos serão abordados: *i)* o potencial peroxidativo e permeação cutânea do ZnO nanométrico, *ii)* a melhoria da fotoestabilidade e da retenção cutânea do fotoquimiopreventivo, resveratrol, por meio da nanoencapsulação, *iii)* o uso da nanotecnologia na prevenção de danos induzidos por PUVA e *iv)* o uso da nanotecnologia na redução de efeitos fototóxicos induzidos por fármacos. Assim sendo, esta tese encontra-se estruturada, nas seguintes partes: *i)* um capítulo de revisão de literatura sobre nanotecnologia aplicada à fotoproteção, recentemente publicado no livro *Nanocosmetics and Nanomedicines- New approaches for skin care* publicado pela Editora Springer, *ii)* um artigo científico em fase de submissão focando os estudos com o ZnO, na seqüência de uma breve revisão de literatura no tema *iii)* um artigo científico publicado versando sobre a nanoencapsulação do resveratrol, na seqüência de uma breve revisão de literatura no tema, *iv)* um artigo científico em fase de redação que avalia *in vivo* a aplicabilidade do resveratrol, nanocápsulas de núcleo lipídico e nanocápsulas de núcleo lipídico carregadas com resveratrol como preventivos de danos induzidos por radiação UVA associada a psoralenos, *v)* um comunicado tratando da encapsulação de ativos fototóxicos para a redução deste efeito adverso usando o 8-MOP como modelo e *vi)* uma seção de considerações finais.

## Referências

AFAQ, F.; ADHAMI, V.M.; MUKHTAR, H. Photochemo- prevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. *Mutation Research*: v. 571,p. 153–173, 2005.

DECHSAKULTHORN, F.; HAYES, A.; BAKAND, S.; JOEN, L.; WINDER, C. In vitro cytotoxicity assessment of selected nanoparticles using human skin fibroblasts. *AATEX*: v. 14, p. 397-400, 2007.

DUNCAN K.O.; GEISSE J.K.; LEFFELL D.J. Capítulo 113. Epithelial Precancerous Lesions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. (eds.) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: 7th edition. New York, USA: McGraw-Hill Companies, 2008.

F'GUYER, S.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*: v.19, p. 56-72, 2003.

GUTERRES, S.S.; MÜLLER, C.R.; MICHALOWSKI, C.B.; POHLMANN A.R.; DALLA COSTA, T. Gastro-intestinal tolerance following oral administration of spray-dried diclofenac-loaded nanocapsules and nanospheres. *STP Pharma Sci* v. 11, p. 229-233, 2001.

GUTERRES, S.; ALVES, M.; POHLMANN, A. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*, v. 2, p. 147-157, 2007.

HUNG, C.-F.; LIN, Y.-K.; HUANG, Z.-R.; FANG J.-Y. Delivery of Resveratrol, a Red Wine Polyphenol, from Solutions and Hydrogels *via* the Skin. *Biol. Pharm. Bull.*: v. 31, p. 955—962, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer de pele – Não melanoma. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>. 2008. Acessado em abril de 2013.

JAIN, S.K.; JAIN, N.K. Multiparticulate carriers for sun-screening agents. *International Journal of Cosmetic Science*: v. 32, p. 89–98, 2010.

PEREIRA, M.A.; FURTADO, V.C.; CARNEIRO, J.M.; SPANGLER, M.; ANDRADE, G.; NASCIMENTO, V. PLA-PEG nanocapsules radiolabeled with 99mTechnetium-HMPAO: release properties and physicochemical characterization by atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Sci.* v. 33, p. 42–51, 2008.

MURPHY, G.M. Sunblocks: Mechanisms of action. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*: v. 15, p. 34-36, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Protection Against Exposure to Ultraviolet Radiation. 1994. Disponível em: [www.who.int/docstore/peh-uv/pub/whoehg95-17.htm](http://www.who.int/docstore/peh-uv/pub/whoehg95-17.htm). Acessado em setembro de 2011.

PAESE, K.; JÄGER A.; POLETTO, F.S.; PINTO, E.F.; ROSSI-BERGMANN, B.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES,S.S. Semisolid formulation containing a nanoencapsulated sunscreen: effectiveness, in vitro photostability and immune response. *Journal of Biomedical Nanotechnology*: v. 5, p. 240– 247, 2009.

PATEL, R. V.; CLARK, L.N.; LEBWOHL, M.; WEINBERG, J.M. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*: v. 60, p. 1001-17, 2009.

RAMPAUL, A.; PARKIN, I.P.; CRAMER, L.P. Damaging and protective properties of inorganic components of sunscreens applied to cultured human skin cells. *J Photochem Photobiol A Chem*: v. 191, p. 138-148, 2007.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS. Evaluation and opinion on: Zinc oxide. 2003. Disponível em:

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out222\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out222_en.pdf). Acessado em setembro de 2011.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS. Opinion on Titanium Dioxide. 2000. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out135\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out135_en.pdf). Acessado em setembro de 2011.

SERPONE, N.; DONDI, D.; ALBINI, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorganica Chim Acta*: v. 360, n 3, p. 794–802, 2007.

SHARMA, V.; SHUKLA, R.; SAXENA, N.; PARMAR, D.; DAS, M.; DHAWAN, A. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicol Lett*: v. 185, p. 211-218, 2009.

SHYONG E.Q., LU Y., LAZINSKY A., SALADI R. N., PHELPS R. G., AUSTINS L. M., LEBWOHL M., HAUCHEN W. Effects of the isoflavone 4',5,7-trihydroxyisoflavone (genistein) on psoralen plus ultraviolet A radiation (PUVA)-induced photodamage. *Carcinogenesis*: v. 23, n. 2, p. 317-321, 2002.

STIVALA, L. A.; SAVIO, M.; CARAFOLI, F.; PERUCCA, P.; BIANCHI, L.; MAGA, G.; FORTI, L.; PAGNONI, U.M.; ALBINI, A; PROSPERI, E.; VANNINI, V. Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *The Journal of Biological Chemistry*: v. 276, n. 25, p. 22586-94, 2001.

WISSING, S.A., MÜLLER, R.H. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *Int. J. Pharm.*: v. 254, n.1, p. 65–68, 2003.

ZHAO J.F., ZHANG Y.J., JIN X. H., ATHAR M., SANTELLA R.M., BICKERS D. R., WANG Z. Y. Green tea protects against psoralen plus ultraviolet A-induced photochemical damage to skin. *The Journal of Investigative Dermatology*: v. 13, n. 6, p. 1070-1076, 1999.