

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 26/01/2020.

Universidade Estadual Paulista

"Júlio de Mesquita Filho"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**Planejamento, síntese e avaliação *in vitro* de
derivados triazínicos úteis como filtros solares**

Juliana Santana Reis

Araraquara

2018

Juliana Santana Reis

**Planejamento, síntese e avaliação *in vitro* de
derivados triazínicos úteis como filtros solares**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

COORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa

Araraquara

2018

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

R375p Reis, Juliana Santana
Planejamento, síntese e avaliação *in vitro* de derivados triazínicos úteis como filtros solares /
Juliana Santana Reis. – Araraquara, 2018.
164 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento em Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Jean Leandro dos Santos.
Coorientador: Marcos Antonio Corrêa.

1. Filtros solares. 2. Fotoproteção. 3. Resveratrol. I. Santos, Jean Leandro dos, orient. II.
Corrêa, Marcos Antonio, coorient. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por Maria Irani Coito CRB-8/4.440.

CAPES: 40300005



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO IN VITRO DE NOVOS FILTROS SOLARES DERIVADOS DE RESVERATROL ÚTEIS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE

AUTORA: JULIANA SANTANA REIS

ORIENTADOR: JEAN LEANDRO DOS SANTOS

COORIENTADOR: MARCOS ANTONIO CORREA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: SEM ÁREA DE CONHECIMENTO pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JEAN LEANDRO DOS SANTOS

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO SOARES DE OLIVEIRA

Departamento de Ciências da Saúde / Centro Universitário de Araraquara / UNIARA

Profª Drª ISÁBELE RODRIGUES NASCIMENTO

Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. VERA LUCIA BORGES ISAAC

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Profa. Dra. CHUNG MAN CHIN

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Araraquara, 26 de janeiro de 2018

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais Mauricio e Vera,
aos meus irmãos Mauricio Jr. e Rodrigo
e ao meu companheiro de todos os
momentos, Carlos, pelo amor, incentivo
e paciência ao longo desta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que colaboraram na elaboração deste trabalho, particularmente:

a Deus, pela presença constante em minha vida, dando-me força, paz e sabedoria para a conclusão deste trabalho.

aos meus pais, Mauricio e Vera, pelo amor incondicional, pela compreensão nos momentos de tensão e ausência, pelas conversas e desabaços, pelo incentivo e participação em todos os momentos.

aos meus irmãos Mauricio Junior e Rodrigo, pela paciência, amor, compreensão, troca de idéias e colaboração.

à minha tia Fátima e à minha avó Júlia (in memoriam), pelas incansáveis horas de desabaço, pela compreensão, por todo apoio, carinho, incentivo e paciência em mais esta etapa da minha vida.

ao meu companheiro e melhor amigo, Carlos Tadeu Rosa, pela compreensão por cada momento que negligenciei em função da realização deste trabalho, pela paciência, pelo incentivo constante, por cuidar de mim com respeito e carinho, sempre dando-me idéias, acalmando-me, alegrando-me e me dando forças para seguir em frente.

aos meus amigos-irmãos: Andressa Fujimura, Camila Corsi, João Paulo Paulino, Karina Galbiatti, Karina Barbieri e Stella Freitas por estarem sempre ao meu lado ao longo do meu aprendizado, dando-me apoio e amizade.

à morena do meu coração, Juliana Frontarolli, pela paciência e acolhimento com carinho durante nossas conversas semanais. Nossa amizade vai muito além do seu consultório.

Agradecimentos

ao tio Luís Geraldo, por me incentivar e dar dicas valiosas para melhorar o trabalho.

ao meu orientador, Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos, pela confiança, ensinamentos, orientação, amizade, apoio, atenção, respeito, incentivo e presença marcante em cada etapa deste trabalho. À você, meu mais sincero agradecimento pela oportunidade e por estar sempre ao meu lado.

ao meu coorientador, Prof Dr. Marcos Antonio Corrêa, pela confiança e colaboração durante a execução deste trabalho, por toda atenção, amizade e paciência.

aos profs. Dra. Chung Man Chin, Dra. Vera Lucia B. Isaac e Dr. André Gonzaga dos Santos pelos ensinamentos, paciência e compreensão.

a todos do grupo Lapdesf, ao aluno Jovan Duran Alonso e aos professores Dra. Maria Crespi e Dr. Clóvis Ribeiro (Instituto de Química-Termoanalítica), e aos funcionários Leidiane (Química Farmacêutica), Caio (Farmacognosia), Ilza (Cosmetologia), João Luiz (Instituto de Química-Espectrometria de Massas), Nivaldo e Lucinéia (Instituto de Química-RMN). A todos vocês agradeço a atenção, paciência, disponibilidade e toda a ajuda prestada sempre que necessário e solicitado.

à toda equipe da biblioteca da FCF (UNESP) e à seção de Pós-Graduação por todas as orientações no cumprimento das etapas deste trabalho.

à CAPES pela credibilidade no projeto e apoio financeiro.

e, por fim, a todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e me acompanharam ao longo desses anos.

“Se pensar é o destino do ser humano, continuar sonhando é o seu grande desafio. E isto, é lógico, implica em trajetórias com riscos, em vitórias com muitas lutas, e incontáveis obstáculos pelo caminho. Apesar de tudo, seja ousado! Liberte sua criatividade! E nunca desista de seus sonhos, pois eles transformarão sua vida em uma grande aventura.”

Augusto Cury

RESUMO

REIS, J.S. **Planejamento, síntese e avaliação *in vitro* de derivados triazínicos úteis como filtros solares.** 2018. 164 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

O desenvolvimento do câncer de pele e o fotoenvelhecimento estão diretamente associados à exposição dos indivíduos à radiação ultravioleta (UV) de modo excessivo e sem a proteção adequada. Os filtros solares são conhecidamente capazes de proteger a pele contra os efeitos nocivos dessa radiação. Apesar disso, os filtros solares ainda apresentam limitações justificando a pesquisa de substâncias mais efetivas e seguras. Este trabalho teve como objetivo o planejamento, a síntese e a avaliação de novos filtros com capacidade ampliada de proteção contra as radiações UVA e UVB, associado a propriedades antioxidantes, obtidos através da estratégia de triplicação molecular tendo como protótipo as moléculas do resveratrol e *ethylhexyl triazone*. Foram sintetizados, isolados e caracterizados oito substâncias inéditas (FSN-1 a FSN-8). Todas as substâncias fundiram em temperaturas acima de 218°C, significativamente superior ao padrão *ethylhexyl triazone* (119,99°C), sendo FSN-2 e FSN-7 as substâncias que apresentaram menor e maior temperatura de decomposição, respectivamente (FSN-2: 236,25°C; FSN-7: 326,22°C). Todas as substâncias apresentaram atividade antioxidante, sendo a substância FSN-8 a mais ativa em relação às demais substâncias sintetizadas e aos padrões de resveratrol e *ethylhexyl triazone*. Embora todas as substâncias tenham comprimento de onda máximo na região espectral UVB, os resultados obtidos no ensaio *in vitro* de atividade fotoprotetora demonstraram capacidade protetora também contra radiação UVA para todas as substâncias sintetizadas. A substância mais ativa quanto a capacidade fotoprotetora foi a FSN-3, que exibiu valores de FPS de 17 e FPUVA de 13. As substâncias FSN-7 (FPS 14; FPUVA 7) e FSN-1 (FPS 9; FPUVA 5) também merecem destaque, apresentando capacidade fotoprotetora mais efetiva em relação aos padrões resveratrol (FPS 2; FPUVA 2) e *ethylhexyl triazone* (FPS 3; FPUVA 3). Estes resultados permitiram identificar novos filtros solares com espectro ampliado de proteção UV, úteis para prevenção do câncer de pele e fotoenvelhecimento.

Palavras-chave: Filtros solares. Fotoproteção. Resveratrol.

ABSTRACT

REIS, J.S. **Planning, synthesis and *in vitro* evaluation of triazine derivatives useful as sunscreens.** 2018. 164 f. Thesis (PhD in Pharmaceutical Sciences) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

The development of skin cancer and photoaging are directly associated with exposure to ultraviolet (UV) radiation without adequate protection. Sunscreens are known to be able to protect the skin against the harmful effects of such radiation. Despite this, sunscreen still exhibits limitations justifying the research for more effective and safe compounds. The aim of this work was design, synthesize and evaluate new sunscreens possessing wide protection against UVA and UVB, associated with antioxidant properties, obtained through molecular triplication strategy, using resveratrol and ethylhexyl triazone as prototype molecules. Eight novel substances (FSN-1 - FSN-8) were synthesized, isolated and characterized. All synthesized substances melted at temperatures above 218°C, significantly higher than ethylhexyl triazone (119.99°C). FSN-2 and FSN-7 presented, respectively, the lowest and the highest decomposition temperatures (FSN-2: 236,25°C; FSN-7: 326,22°C). All synthesized substances have exhibited antioxidant effect and FSN-8 has exhibited antioxidant effect superior than resveratrol, ethylhexyl triazone and the other substances. All synthesized substances exhibited maximum wavelength at UVB spectral region, and they also showed a protective activity against UVA radiation in photoprotection *in vitro* assay. FSN-3 was the most active sunscreen (SPF 17; UVAPF 13). FSN-7 (SPF 14, UVAPF 7) and FSN-1 (SPF 9; UVAPF 5) also should be highlighted, presenting more photoprotection ability than resveratrol (SPF 2 and UVAPF 2) and ethylhexyl triazone (SPF 3 and UVAPF 3). All these results allowed the identification of new sunscreens with wide spectra against UV radiation useful to prevent skin cancer and photoaging.

Key-words: Sunscreen. Photoprotection. Resveratrol.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	Sal de amônio do ácido 2,2-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em camada delgada
COLIPA	<i>European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
EHT	<i>Ethylhexyl triazone</i>
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPS	Fator de proteção solar
FPUVA	Fator de proteção UVA
GSH	Glutathione reduzida
GSH-Px	Glutathione peroxidase
GSH-Rd	Glutathione reductase
ICTAC	Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IV	Radiação infravermelha
LaCos	Laboratório de Cosmetologia – UNESP
MBBT	<i>Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORAC	<i>Oxygen-radical absorbancy capacity</i>
PABA	Ácido <i>para</i> -aminobenzóico
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNA	Ácido ribonucléico
SOD	Superóxido dismutase
TEAC	<i>Trolox equivalent antioxidant capacity</i>
UV	Radiação ultravioleta
UVA	Radiação ultravioleta tipo A
UVB	Radiação ultravioleta tipo B
UVC	Radiação ultravioleta tipo C
Vis	Radiação visível

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Comparação entre as alterações promovidas pelos envelhecimentos intrínseco e extrínseco (Montagner <i>et al.</i> , 2009).	14
Tabela 1. Resultados de RMN de ^1H (75 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$), RMN de ^{13}C (300 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e infravermelho do intermediário 1.	59
Tabela 2. Características visuais dos precipitados e rendimentos reacionais.	61
Tabela 3. Resultados de RMN de ^1H (δ_{H} , multiplicidade, J e integração; 600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) das substâncias <i>N</i> -acil-hidrazônicas finais.	63
Tabela 4. Resultados de RMN de ^{13}C (δ_{C} ; 150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) das substâncias <i>N</i> -acil-hidrazônicas finais.	67
Tabela 5. Bandas de absorção na região do infravermelho (em KBr, pastilhas) das substâncias <i>N</i> -acil-hidrazônicas finais e suas atribuições, em cm^{-1}	71
Tabela 6. Resultados de adutos de hidrogênio obtidos por espectrometria de massas (m/z) e desvios-padrão para as substâncias finais <i>FSN-1 a FSN-7</i>	75
Tabela 7. Resultados comparativos de absorvâncias, absortividade molar e comprimentos de onda máximo para as substâncias finais <i>N</i> -acil-hidrazônicas em relação aos protótipos sintetizados por Reis e colaboradores (2014).	77
Tabela 8. Resultados de análise térmica para as substâncias finais <i>N</i> -acil-hidrazônicas e padrões (resveratrol e EHT).	78
Tabela 9. Porcentagem de redução do DPPH (%) e desvios-padrão das substâncias finais em relação aos padrões (ácido ascórbico, resveratrol e EHT) em diferentes concentrações (μM).	80
Tabela 10. Médias $\pm$ desvios-padrão dos resultados obtidos no espectrofotômetro para as substâncias <i>FSN-1 a FSN-8</i> em relação aos padrões resveratrol e EHT, e para os protótipos (moléculas I a VIII) (Reis <i>et al.</i> , 2014), na concentração de 5% em emulsão.	82
Quadro 2. Representação relacionada à razão UVA/UVB (gradação de <i>Boots Star</i>) (Springsteen <i>et al.</i> , 1999; Velasco <i>et al.</i> , 2011).	95
Quadro 3. Intervalo de comprimentos de onda críticos (λ_{c}) e sua relação com a razão UVA/UVB (Velasco <i>et al.</i> , 2011).	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro eletromagnético de radiação emitida pelo Sol (Adaptado de Steiner, 2011).....	6
Figura 2. Dano celular gerado pela ação da radiação UV e penetração nos estratos cutâneos.	7
Figura 3. Estrutura química do ácido urocânico.	10
Figura 4. Rota sintética de eumelanina e feomelanina em melanócitos de mamíferos (Oliveira <i>et al.</i> , 2004).	12
Figura 5. Estrutura química do PABA e do <i>ethylhexyl dimethyl PABA</i>	23
Figura 6. Exemplos de salicilatos empregados como filtros solares.....	24
Figura 7. Estrutura do metil-antranilato.....	25
Figura 8. Exemplos de derivados cinâmicos.	25
Figura 9. Benzofenonas aprovadas pelo FDA.	27
Figura 10. Exemplos de dibenzoilmetanos empregados como filtros UVA.....	29
Figura 11. Exemplos de fotoprotetores derivados de cânfora empregados no Brasil.....	30
Figura 12. Estrutura dos compostos <i>ethylhexyl triazone</i> (EHT), <i>bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</i> (bemotrizinol), <i>phenylbenzimidazole sulfonic acid</i> (ensulizole), <i>octocrylene</i> (octocrileno) e <i>methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol</i> (MBBT).	31
Figura 13. Interconversão do resveratrol nos isômeros <i>cis-trans</i>	34
Figura 14. Estrutura química dos cinamatos disponíveis no Brasil.....	36
Figura 15. Obtenção da <i>benzophenone-4</i> a partir da <i>benzophenone</i>	37
Figura 16. Obtenção do <i>methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol</i> a partir do <i>phenylbenzimidazole sulfonic acid</i>	37
Figura 17. Triplificação da subunidade etilhexil éster derivada do protótipo <i>ethylhexyl salicylate</i>	38
Figura 18. Planejamento estrutural das novas substâncias derivadas de resveratrol e EHT.	45
Figura 19. Esquema reacional utilizado para obtenção do intermediário 1.	46
Figura 20. Esquema reacional utilizado para obtenção dos derivados hidrazônicos finais FSN-1 a FSN-8.	49

Figura 21. Mecanismo geral de formação do intermediário aldeídico funcionalizado.	84
Figura 22. Mecanismo geral para obtenção de hidrazonas (Mcmurry, 2011)..	86
Figura 23. Reação do radical DPPH na presença de um agente antioxidante (Molyneux, 2004).....	92
Figura 24. Representação estrutural dos ácidos caféico, ferúlico e clorogênico.	93

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do intermediário 1.	131
Apêndice 2. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do intermediário 1.	131
Apêndice 3. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do intermediário 1.	132
Apêndice 4. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do intermediário 1.	132
Apêndice 5. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-1.	133
Apêndice 6. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-1.	133
Apêndice 7. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-1.	134
Apêndice 8. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-1.	134
Apêndice 9. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em $\text{DMSO}/\text{metanol}$) do produto FSN-1.	135
Apêndice 10. Curva térmica do produto FSN-1.	135
Apêndice 11. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-1.	136
Apêndice 12. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-2.	136
Apêndice 13. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-2.	137
Apêndice 14. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-2.	137
Apêndice 15. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-2.	138

Apêndice 16. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-2.	138
Apêndice 17. Curva térmica do produto FSN-2.....	139
Apêndice 18. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-2.	139
Apêndice 19. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-3.	140
Apêndice 20. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-3.	140
Apêndice 21. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-3.....	141
Apêndice 22. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-3.....	141
Apêndice 23. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-3.....	142
Apêndice 24. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-3.	142
Apêndice 25. Curva térmica do produto FSN-3.....	143
Apêndice 26. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-3.	143
Apêndice 27. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-4.	144
Apêndice 28. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-4.	144
Apêndice 29. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-4.....	145
Apêndice 30. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-4.....	145
Apêndice 31. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-4.....	146
Apêndice 32. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-4.	146

Apêndice 33. Curva térmica do produto FSN-4.....	147
Apêndice 34. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-4.	147
Apêndice 35. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-5.	148
Apêndice 36. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-5.	148
Apêndice 37. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-5.....	149
Apêndice 38. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-5.....	149
Apêndice 39. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-5.....	150
Apêndice 40. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-5.	150
Apêndice 41. Curva térmica do produto FSN-5.....	151
Apêndice 42. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-5.	151
Apêndice 43. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-6.	152
Apêndice 44. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-6.	152
Apêndice 45. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-6.....	153
Apêndice 46. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-6.....	153
Apêndice 47. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-6.....	154
Apêndice 48. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-6.	154
Apêndice 49. Curva térmica do produto FSN-6.....	155

Apêndice 50. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-6.	155
Apêndice 51. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-7.	156
Apêndice 52. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-7.	156
Apêndice 53. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-7.	157
Apêndice 54. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-7.	157
Apêndice 55. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-7.	158
Apêndice 56. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-7.	158
Apêndice 57. Curva térmica do produto FSN-7.	159
Apêndice 58. Espectro de massas (MicroTOF, infusão direta) do produto FSN-7.	159
Apêndice 59. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-8.	160
Apêndice 60. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-8.	160
Apêndice 61. Espectro de RMN por HSQC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-8.	161
Apêndice 62. Espectro de RMN por HMBC de ^1H (600 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) e ^{13}C (150 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$) do produto FSN-8.	161
Apêndice 63. Espectro de absorção na região do infravermelho (em KBr) do produto FSN-8.	162
Apêndice 64. Espectro de absorção na região do ultravioleta (em DMSO/metanol) do produto FSN-8.	162
Apêndice 65. Curva térmica do produto FSN-8.	163
Apêndice 66. Curva térmica do padrão de Resveratrol.	163
Apêndice 67. Curva térmica do padrão de EHT.	164

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Revisão da Literatura	5
2.1. Radiação solar	5
2.2. A Pele.....	8
2.2.1. A fisiologia da pele versus a radiação UV	10
2.3. Fotoenvelhecimento	12
2.4. Câncer de Pele.....	15
2.4.1. Carcinogênese	17
2.5. Fotoprotetores	18
2.5.1. Filtros inorgânicos.....	18
2.5.2. Filtros orgânicos	21
2.5.3. Resveratrol	33
2.6. Modificações moleculares na obtenção de filtros solares	36
3. Objetivos	39
3.1. Objetivo geral	39
3.2. Objetivos específicos.....	39
4. Material e Métodos.....	40
4.1. Reagentes e Solventes	40
4.2. Equipamentos	41
4.3. Correlatos.....	43
4.4. Planejamento estrutural.....	44
4.5. Metodologias sintéticas	46
4.5.1. Síntese do 4,4',4''-((1,3,5-triazina-2,4,6-triil)tri(oxi))tribenzaldeído (intermediário 1).....	46
4.5.2. Síntese geral para obtenção dos derivados finais hidrazônicos FSN-1 a FSN-8.....	48
4.6. Metodologias analíticas	50

4.6.1.	Cromatografia em camada delgada (CCD)	50
4.6.2.	Espectroscopia de RMN ^1H e RMN ^{13}C	51
4.6.3.	Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho (IV).....	51
4.6.4.	Espectrometria de massas	51
4.6.5.	Análise de varredura por espectrofotometria de UV.....	52
4.6.6.	Faixa de Fusão	53
4.6.7.	Estudo de Estabilidade Térmica	53
4.6.7.1.	Termogravimetria (TG).....	53
4.6.7.2.	Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	53
4.7.	Ensaio in vitro	54
4.7.1.	Estudo da atividade antioxidante	54
4.7.2.	Análise estatística para o estudo da atividade antioxidante	55
4.7.3.	Estudo da atividade fotoprotetora	55
4.7.4.	Análise estatística para o estudo da atividade fotoprotetora	57
5.	Resultados	58
5.1.	Caracterização Estrutural	58
5.1.1.	Intermediário 1: 4,4',4''-((1,3,5-triazina-2,4,6-triil)tri(oxi))tribenzaldeído ..	58
5.1.2.	Síntese da 2-hidroxibenzidrazida.....	60
5.1.3.	Síntese do metil 2,4-diidroxibenzoato	60
5.1.4.	Síntese da 2,4-diidroxibenzidrazida	61
5.1.5.	Síntese das substâncias N-acil-hidrazônicas	61
5.2.	Estudo de Estabilidade Térmica	78
5.3.	Ensaio in vitro	79
5.3.1.	Estudo da atividade antioxidante	79
5.3.2.	Estudo da atividade fotoprotetora	81
6.	Discussão.....	84
6.1.	Síntese do 4,4',4''-((1,3,5-triazina-2,4,6-tril)tri(oxi))tribenzaldeído (intermediário 1).....	84
6.2.	Síntese das substâncias N-acil-hidrazônicas finais.....	86
6.3.	Estudo de Estabilidade Térmica	87

Sumário

6.4. Ensaaios in vitro	89
6.4.1. Estudo da atividade antioxidante	89
6.4.2. Estudo da atividade fotoprotetora	94
7. Conclusões	100
Referências	102
Apêndices	130

1. Introdução

A luz solar é diretamente responsável pela energia fundamental que permite a existência de vida na Terra, sobretudo em processos fotossintéticos. Entretanto, a exposição à radiação ultravioleta (UV) de maneira excessiva e desprovida de proteção adequada pode apresentar efeito lesivo e resultar no aparecimento de diversas alterações fisiopatológicas cutâneas, tais como fotoenvelhecimento e câncer.

A radiação UV emitida pela luz solar constitui o carcinógeno físico mais proeminente e ubíquo terrestre e pode ser dividida de acordo com seu comprimento de onda em: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (100-290 nm). A radiação UVA penetra mais profundamente na derme e epiderme (cerca de 1000 µm) e está diretamente relacionada ao surgimento de doenças de pele desencadeadas pela luz solar (fotodermatoses). É responsável, ainda, pelo aparecimento de mutações, promoção do fotoenvelhecimento e formação de espécies reativas. A radiação UVB, cujo poder de penetração na derme e epiderme alcança 160-180 µm, causa danos imediatos na pele, como queimaduras, eritemas, edemas e bolhas. Além disso, essa radiação contribui para o aparecimento de espécies reativas, fotoenvelhecimento e depleção do sistema imunológico. Já a radiação UVC, embora altamente prejudicial, é absorvida quase totalmente pela camada de ozônio (Gruijl, 1999; Ichihashi *et al.*, 2003; Kawanishi *et al.*, 2001; Matheus *et al.*, 2002; Nichols *et al.*, 2010; Sasson, 2006; Scotti *et al.*, 2003; Yaar *et al.*, 2007).

O mecanismo de aparecimento e desenvolvimento de neoplasias cutâneas decorrentes da exposição à radiação UV apresenta inúmeras causas, tais como: a)

danos diretos ao DNA por meio de mutações induzidas pela radiação, ou indiretos promovidos pelo aumento dos níveis de radicais livres; b) maior resistência dos queratinócitos à apoptose, favorecendo o acúmulo de alterações no DNA e proteínas; e c) exacerbação de processos apoptóticos, os quais prejudicam a arquitetura e integridade tecidual e culminam em respostas inflamatórias intensas com subseqüentes ulcerações e perdas na barreira epidérmica de proteção (Hildesheim *et al.*, 2004; Wulf *et al.*, 2004).

O aumento dos níveis das espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio formadas endogenamente após exposição à radiação UV pode ser neutralizado por moléculas antioxidantes endógenas e exógenas. Entretanto, essa mesma radiação UV pode provocar diminuição dos níveis de agentes antioxidantes endógenos, reduzindo seu sistema de proteção ao organismo (Cruz, 2008; Rosenstein *et al.*, 1987; Yasui *et al.*, 2000).

A fotoproteção pode ser definida como um conjunto de estratégias químicas e físicas empregadas na tentativa de minimizar os efeitos lesivos decorrentes da exposição à radiação solar (Velasco *et al.*, 2011; Matheus *et al.*, 2002; Sasson, 2006; Scotti *et al.*, 2003). Neste contexto, o uso de preparações fotoprotetoras constitui uma das estratégias químicas mais simples e efetivas utilizadas na prevenção e redução das alterações fisiopatológicas decorrentes da exposição à radiação UV. Este efeito promovido pelas preparações fotoprotetoras é possível devido à incorporação de filtros solares em sua composição (Cruz, 2008).

Os filtros solares podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação em: filtros inorgânicos, que atuam por difusão e reflexão da radiação; e filtros orgânicos, que atuam por absorção da radiação através de delocalização eletrônica.

Historicamente, os produtos de origem natural constituem importantes fontes de inspiração na descoberta de novas substâncias bioativas. Na indústria cosmética, o uso de produtos naturais apresenta forte apelo comercial tornando os compostos desta origem interessantes protótipos no desenvolvimento de produtos cosméticos. Na área de filtros solares, estudos têm destacado a importância dos produtos naturais atuarem como filtro solar (Araujo *et al.*, 2014; Reis *et al.*, 2014; Saraf *et al.*, 2010; Yamasaki, 2012).

Dentre os produtos de origem natural com propriedades fotoprotetoras pode-se destacar o emprego endógeno dos seguintes compostos: flavonas, carotenos, xantinas, retinil palmitatos, ácido ascórbico, ácidos hidroxicinâmicos e polifenóis. Estes compostos estão presentes em alimentos ou bebidas como chá-verde, café, tomate, frutas cítricas, açafrão, cenoura, manga, cacau, maçãs, uvas e vinho tinto (Antille *et al.*, 2003; Aust *et al.*, 2005; Böhm *et al.*, 1998; Darr *et al.*, 1992; Koo *et al.*, 2007; Kootstra, 1994; Mitani *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2017; Solovchenko *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2007).

O resveratrol é considerado um polifenol da classe dos estilbenos que apresenta capacidade antioxidante e anti-proliferativa, inibindo a geração de radicais livres e reduzindo o processo inflamatório (Afaq *et al.*, 2011; Aggarwal *et al.*, 2005; Berman *et al.*, 2017). Tem sido relatado que o resveratrol, quando utilizado endogenamente, apresenta efeitos benéficos na prevenção e tratamento do câncer de pele (Horn *et al.*, 2017; Reagan-Shaw *et al.*, 2008), tornando este produto natural interessante no desenvolvimento de filtros solares.

Estudos prévios desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa permitiram a identificação de novas substâncias inspiradas na estrutura do resveratrol, sintetizadas a partir da estratégia de hibridação molecular. Estas substâncias

apresentaram, simultaneamente, ampliada faixa de absorção no espectro UV e atividade antioxidante, podendo ser úteis na prevenção do fotoenvelhecimento e câncer de pele. Apesar da ampliada faixa de proteção na região espectral do UV e atividade antioxidante, apenas uma das substâncias sintetizadas apresentou-se mais ativa que o resveratrol (Reis *et al.*, 2014). Por isso, foram necessárias estratégias de otimização molecular a fim de se obter substâncias mais efetivas como filtros solares.

Neste trabalho, novas substâncias foram obtidas pela estratégia de triplicação molecular. A partir desta, pretendeu-se potencializar as atividades fotoprotetora e antioxidante dos novos derivados na tentativa de se constituir uma alternativa aos filtros solares disponíveis.

7. Conclusões

Foram obtidos oito produtos finais inéditos pela estratégia de triplicação molecular, uma importante ferramenta que permitiu aumentar as ligações conjugadas de sistemas contendo ligações duplas (protótipos I a VIII), a fim de maximizar o poder absorptivo das novas substâncias. Os rendimentos reacionais dos novos produtos obtidos variaram entre 52,6 e 88,4%.

Todos os produtos obtidos foram isolados e caracterizados usando métodos analíticos, como cromatografia em camada delgada, espectrometria de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C (mono e bidimensionais), espectrometria de massas e espectrofotometria de absorção nas regiões de infravermelho e ultravioleta.

Todas as substâncias exibiram temperatura de fusão acima de 218°C , significativamente superior ao padrão EHT (119°C). Além disso, foi observada a decomposição das substâncias entre 236°C (FSN-2) e 326°C (FSN-7), superior ao padrão EHT, sugerindo maior estabilidade térmica dos compostos em relação a este protótipo.

A substância FSN-8 apresentou capacidade antioxidante superior em relação às demais substâncias sintetizadas e aos padrões resveratrol e EHT. Além disso, as substâncias FSN-2, FSN-4, FSN-5 e FSN-7 também demonstraram atividade antioxidante, embora menos efetiva, se comparado à substância FSN-8 e ao padrão resveratrol.

Todas as substâncias apresentaram atividade protetora em relação às radiações UVA e UVB, simultaneamente, com resultados que variaram entre 2 e 17 quando considerados os parâmetros FPS e FPUVA. Particularmente, a substância FSN-3 exibiu a atividade fotoprotetora mais efetiva, com valores de FPS de 17 e

Conclusões

FPUVA de 13. A substância FSN-7 (FPS 14; FPUVA 7) apresentou-se mais ativa em relação aos padrões, aos protótipos sintetizados por Reis e colaboradores (2014) e às substâncias FSN-1, FSN-2, FSN-4, FSN-5, FSN-6 e FSN-8. O efeito fotoprotetor da substância FSN-1 é mais efetivo em relação aos padrões, às substâncias FSN-2, FSN-4, FSN-5, FSN-6 e FSN-8 e aos protótipos I, II, III, IV, V, VII e VIII sintetizados por Reis e colaboradores (2014).

Estes dados permitem concluir que as novas substâncias sintetizadas apresentam efeito fotoprotetor significativo, sobretudo FSN-3 e FSN-7, e constituem-se como promissores filtros solares, uma vez sua capacidade fotoprotetora foi superior ao ativo fotoprotetor utilizado comercialmente (EHT). Estes resultados tornam, portanto, as substâncias produzidas neste trabalho úteis na prevenção dos efeitos deletérios produzidos pela incidência de radiação UV na pele, sobretudo do fotoenvelhecimento e do câncer.

Referências

Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. **An. Bras. Dermatol.** 2010; 85(2): 184-194.

Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 2003; 186(1): 28–37.

Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Photochemoprevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. **Mutat. Res.** 2005; 571(1-2): 153-173.

Afaq F, Mukhtar H. **Nutrition for healthy skin:** strategies for clinical and cosmetic practice [Internet]. Berlim: Springer-Verlag; 2011, 51-56 [cited 2017 may 17]. Available from: http://books.google.com.br/books?id=rUNZHmpBu2sC&pg=PA55&dq=resveratrol+sunscreens&hl=pt-BR&sa=X&ei=qtMOT_yPAufK0AG_k_nAAw&ved=0CEwQ6AEwAQ#v=onepage&q=resveratrol%20sunscreens&f=false.

Aggarwal BB, Shishodia S. **Resveratrol in Health and Disease.** [Internet]. New York: Taylor & Francis Group; 2005, 684p [cited 2017 jan 15]. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=g-HLBQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=resveratrol&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwi3hZu58e7XAhUFDJAKHaUNC0kQ6AEIMDAB#v=onepage&q=resveratrol&f=false>.

Alam MN, Bristi NJ, Rafiquzzaman M. Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity. **S. Pharmac. J.** 2013; 21(2): 143-152.

Allan KE, Lenehan CE, Ellis AV. UV light stability of α -cyclodextrin/resveratrol host-guest complexes and isomer stability at varying pH. **Austral. J. Chem.** 2009; 62(8): 921-926.

Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations? **J. Control. Rel.** 2012; 158(2): 182-193.

Antille C, Tran C, Sorg O, Carraux P, Didierjean L, Saurat JH. Vitamin a exerts a photoprotective action in skin by absorbing ultraviolet b radiation. **J. Invest. Dermatol.** 2003; 121(5): 1163-1167.

Arshad, N et al. Electrochemical and spectroscopic investigations of isoniazide and its analogs with ds.DNA at physiological pH: Evaluation of biological activities. **Eur. J. Med. Chem.** 2012; 47(1): 452-461.

Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. **Food Chem.** 2005; 89(1): 27-36.

Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.** 2005; 75(1): 54-60.

Referências

Bahia MF. **Protecção solar:** actualização [Internet]. Porto: Editora da Universidade do Porto; 2003, 23-39 [cited 2017 may 17]. Available from: <<https://books.google.com.br/books?id=eRW1p0NfBCMC&printsec=frontcover&dq=Protec%C3%A7%C3%A3o+solar:+actualiza%C3%A7%C3%A3o&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjkk9PMYu7XAhUFE5AKHdl9B9oQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Protec%C3%A7%C3%A3o%20solar%3A%20actualiza%C3%A7%C3%A3o&f=false>>

Barreiro EJ, Fraga CAM, Rodrigues CR, Miranda ALP. Estratégias em química medicinal para o planeamento de fármacos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** 2001; 37(3): 269-292.

Barreiro EJ, Fraga CAM, Rodrigues CR, Miranda ALP. Química medicinal de *N*-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. **Quím. Nova.** 2002; 25(1): 129-148.

Barreiro EJ, Fraga CAM. **Química medicinal:** as bases moleculares da ação dos fármacos. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2015. p. 347-523.

Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova.** 2006; 29(1): 113-123.

Barreiro EJ. Desenho de fármacos a partir de produtos naturais. In: Yunes RA, Calixto JB. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna.** Chapecó: Argos; 2001. p. 237-296.

Barth AL. **Fator de proteção solar versus coeficiente de carga de filtros solares químicos: avaliação fotobiológica de uma mistura de filtros solares químicos.**

[dissertation]. [Rio de Janeiro]: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2000. 90 f.

Béliveau R, Gingras D. **Os alimentos contra o câncer:** a prevenção e o tratamento do câncer pela alimentação. Petrópolis: Editora Vozes; 2007. 214 p.

Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **NPJ Prec. Oncol.** 2017; 1: 35.

Bernerd F, Asselineau D. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed *in vitro*. **Dev. Biol.** 1997; 183(2): 123–138.

Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. **J. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.** 2000; 16(6): 239–244.

Blois HS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, 1958; 181: 1199-1200.

Bodla RG, Gore S, Tadwee I, Manek H, Akoliya P, Khirsagar A. Suscreen actives: an overview. **Int. J. Parent. Dermatol.** 2017; 1(1): 1-12.

Referências

Böhm F, Edge R, Lange L, Truscott TG. Enhanced protection of human cells against ultraviolet light by anti-oxidant combinations involving dietary carotenoids. **J. Photochem. Photobiol. B.** 1998; 44(3): 211-215.

Bondet V, Brand-Williams W, Berset C. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method. **Lebensm. Wiss. Technol.** 1997; 30(6): 609-615.

Borut P, Raja D. Free radicals and extrinsic skin aging. **Dermatol. Res. Pract.** 2012; 2012: 1-4.

Brand-Williams W, Cuvelier M, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm. Wiss. Technol.** 1995; 28(1): 25-30.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RDC n. 69, 23 de março de 2016. Dispõe sobre regulamento técnico mercosul sobre lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes [Internet]. [cited 2016 nov 20]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2863150/RDC_69_2016_COMP.pdf/5689ac91-e621-45b7-a122-b3163e4b3cc3>.

Referências

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RDC n. 30, 01 de junho de 2012. Adendo II. Dispõe sobre o regulamento técnico Mercosul sobre protetores solares em cosméticos e dá outras providências [Internet]. [cited 2017 may 6]. Available from: <file:///C:/Users/Juliana/Downloads/resoluo%20rdc%20n%2030%202012%20-%20protetores%20solares%20em%20cosmticos.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RDC n. 56, 09 de novembro de 2009. Dispõe sobre a proibição do uso de equipamentos de bronzamento artificial [Internet]. [cited 2016 nov 19]. Available from: <http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_consumidor/legislacao/leg_saude/leg_sau_anvs/RDC-56-2009.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. RE n. 899, 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos [Internet]. [cited 2017 may 19]. Available from: <http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/vm/vm1.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. [cited 2017 may 06]. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/pub//10_advocacy/Estimativas_INCA.pdf>.

Referências

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Pele não melanoma [Internet]. [cited 2017 may 06]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ao_melanoma>.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Pele melanoma [Internet]. [cited 2017 may 06]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>

Bruice PY. **Química Orgânica**. 4th ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall; 2006; 2. p. 61-63.

Bundgaard H, Rasmussen GJ. Prodrugs of peptides. 9. bioreversible n-alpha-hydroxyalkylation of the peptide bond to effect protection against carboxypeptidase or other proteolytic enzymes. **Pharm. Resv.** 1991; 3(8): 313-322.

Cabral LDS, Pereira SO, Partata AK. Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil. **Rev. Cient. ITPAC.** 2011; 4(3): Pub. 4.

Cao G, Prior RL. Measurement of oxygen radical absorbance capacity in biological samples. **Meth. Enzymol.** 1999; 299: 50-62.

Corbett JT. The scopoletin assay for hydrogen peroxide: a review and a better method. **J. Biochem. Biophys. Meth.** 1989; 18(4): 297-307.

Referências

Castro IA. **Expressão da proteína p53 em diferentes níveis de fotoenvelhecimento da pele.** [dissertation]. [Porto Alegre]: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007. 75 f.

Castro M, Souza MCGM. Resveratrol: um promissor antioxidante ao alcance de todos. **UNIMAR Ciênc.** 2007; 16(1-2): 13-18.

Chaves AA, Joshi MS, Coyle CM, Brady JE, Dech SJ, Schanbacher BL, Baliga R, Basuray A, Bauer JA. Vasoprotective endotelial effects of a standardized grape product in humans. **Vascul. Pharmacol.** 2009; 50(1-2): 20-26.

Chin CM, Ferreira EI. O processo de latenciação no planejamento de fármacos. **Quím. Nova.** 1999; 22(1): 75-84.

Choi SY, Kim S, Son D, Lee P, Lee J, Lee S, Kim DS, Park Y, Kim SY. Protective effect of (4-methoxybenzylidene)-(3-methoxynophenyl)amine against neuronal cell death induced by oxygen and glucose deprivation in rat organotypic hippocampal slice culture. **Biol. Pharm. Bull.** 2007; 30(1): 189-192.

Chun SS, Vatter DA, Lin YT, Shetty K. Phenolic antioxidants from clonal oregano (*Origanum vulgare*) with antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. **Process Biochem.** 2005; 40(2): 809-816.

Correa MA. **Cosmetologia:** ciência e técnica. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma; 2012. p. 282-449.

Referências

Costa JE, Lacaz E. Fotoprotetores. **Med. Cután. Iber. Lat. Am.** 2001; 29(3): 145-152.

Craig DQM, Reading M. **Thermal analysis of pharmaceuticals**. New York: CRC Press; 2007. p. 1-50, 139-188.

Cruz FMDL. **Nanopartículas de sílica e ácido p-amino benzóico**: um estudo de associação para protetores solares. [dissertation]. [Araraquara]: Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”; 2008. 67 f.

Cunha AP, Silva AP, Roque OR, Cunha E. **Plantas e produtos vegetais em cosmética e dermatologia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2004. p. 17-32.

Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation- introduces damage. **Br. J. Dermatol.** 1992; 127(3): 247-253.

David JM, Clayton QA, David JP, Bahia MV, Aguiar RM. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Quím. Nova.** 2010; 33(10): 2202-2210.

Dyer, JR. **Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos**. São Paulo: Edgard Blucher; 1969. p. 1-155.

Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 1996; 93(3): 1087-1092.

Referências

Encyclopaedia Britannica. Johann Wilhelm Ritter [Internet]. Chicago: Encyclopaedia Britannica Inc; 1998. [cited 2013 nov 25]. Available from: <<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/504675/Johann-Wilhelm-Ritter>>.

F'guyer S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.** 2003; 19(2): 56–72.

Field LD, Sternhell S, Kalman JR. **Organic Structures from Spectra.** Wiltshire: Wiley; 2008. p. 7-74.

Fleckenstein CA, Plenio H. Sterically demanding trialkylphosphines for palladium-catalyzed cross coupling reactions – alternatives to $PtBu_3$. **Chem. Soc. Rev.** 2010; 39: 694-711.

Flor J, Davolos MR, Correa MA. Protetores solares. **Quim. Nova.** 2007; 30(1): 153-158.

Food and Drug Administration. Rules and Regulations. **Fed. Reg.** 2014; 79(105): 31205-31214.

Fulmer GR, Miller AJM, Sherden NH, Gottlieb HE, Nudelman A, Stoltz BM, Bercaw JE, Goldberg KI. NMR shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics.** 2010; 29(9): 2176-2179.

Referências

Gehm BD, Mcandrews JM, Chien P, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 1997; 94: 14138-14143.

Godinho MM, Hudson HB, Niemeyer-Corbellini, JP, Silva, MR. Perfil dos filtros solares utilizados nos fotoprotetores no Brasil. **Surgic. Cosm. Dermatol.** 2017; 9(3): 243-246.

Grosse, Y *et al.* A review of human carcinogens – part A: pharmaceuticals. **The Lancet Oncol.** 2009; 10(1): 13-14.

Grujil FR. Skin cancer and solar UV radiation. **Eur. J. Cancer.** 1999; 35(14): 2003-2009.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2010; 393(4): 561- 564.

Ham AW, Cormack DH. **Histologia.** 8th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983. p. 577.

Hany J, Nagel R. Nachweis von UV-Filtersubstanzen in Muttermilch. **Deust. Leben.** 1995; 11: 341-345.

Heaney RP. Vitamin D in health and disease. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** 2008; 3(5): 1535-1541.

Referências

Hebbel RP. Erythrocyte antioxidants and membrane vulnerability. **J. Lab. Clin. Med.** 1986; 107(5): 401-404.

Hernandez M, Mercier-Fresnel MM. **Manual de cosmetologia**. 3rd ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter; 1999. p. 19-45.

Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, LIM HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. **J. Am. Acad. Dermatol.** 2008; 59(2): 316–323.

Hildesheim J, Awwad RT, Fornace AJJ. p38 mitogen activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. **J. Invest. Dermatol.** 2004; 122(2): 497-502.

Home E. On the black rete mucosum of the negro, being a defense against the scorching effects of the sun's rays. **Philos. Transac. Royal Soc. London.** 111; 1821: 1–6.

Horn FM, Zamin LL. O potencial do resveratrol como quimioterápico para o câncer de pele: uma revisão. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.** 2017; 16(2): 210-216.

Hu B, Yuesi W, Grangren L. Properties of ultravioleta radiation and the relationship between ultravioleta radiation and aerossol optical depth in China. **Atm. Res.** 2010; 98(2-4): 287-308.

Referências

Hughes MCB, Williams GM, Baker P, Green AC. Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. **Ann. Intern. Med.** 2013; 158(11): 781-790.

Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. **Clinical dermatology**. 3rd ed. Massachusetts: Editora Blackwell Science; 2002. p. 253-274.

Ichihashi M, Ueda M, Budiyo A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T. UV-induced skin damage. **Toxicology**. 2003; 189(1-2): 21-39.

Ionashiro, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz Editorial; 2004. 82 p.

Jang M *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science**. 1997; 275(5297): 218–220.

Jeandet P, Douillet-Breuil AC, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. **J. Agric. Food Chem.** 2002; 50(10): 2731-2741.

Jin F, Wu Q, Lu YF, Gong QH, Shi JS. Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats. **Eur. J. Pharmacol.** 2008; 600(1-3): 78–82.

Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica**. 11th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 66-370.

Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 354.

Karlsson I, Hillerström L, Stenfeldt AL, Martensson J, Börje A. Photodegradation of dibenzoylmethanes: potential cause of photocontact allergy to sunscreens. **Chem. Res. Toxicol.** 2009; 22(11): 1881-1892.

Kawanishi S, Hiraku Y. Sequence-specific DNA damage induced by UVA radiation in the presence of endogenous and exogenous photosensitizers. **Curr. Probl. Dermatol.** 2001; 29: 74-82.

Khoury E, Nakazawa TA, Silva AMQR. Fotoprotetores de alta eficiência. **Cosm. Toil.** 1995; 7: 41-46.

Khury E, Borges E. Protetores solares. **Rev. Bras. Med.** 2011; 68(4): especial cosmiatria e dermatologia 4-18.

Klann A, Levy G, Lutz I, Muller C, Kloas W, Hildebrandt JP. Estrogen-like effects of ultraviolet screen 3-(4-methylbenzylidene)-camphor (Eusolex 6300) on cell proliferation and gene induction in mammalian and amphibian cells. **Environ. Res.** 2005; 97(3): 274-281.

Koleva II, Van Beek TA, Linssen JP, Groot A, Eystatieva LN. Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods. **Phytochem. Anal.** 2002; 13(1): 8–17.

Koo SW, Hirakawa S, Fujii S, Kawasumi M, Nghiem P. Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. **Br. J. Dermatol.** 2007; 156(5): 957-964.

Kootstra A. Protections from UV-B-induced DNA damage by flavonoids. **Plant. Mol. Biol.** 1994; 26(2): 771-774.

Kullavanijaya P, Lim HWJ. Photoprotection. **J. Am. Acad. Dermatol.** 2005; 52(6): 937-958.

Landau M. Exogenous factors in skin aging. **Curr. Probl. Dermatol.** 2007; 35: 1-13.

Leonard SS, Xia C, Jiang BH, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, Shi X. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular response. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2003; 309(4): 1017-1026.

Lima LM *et al.* Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate-acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates. **Eur. J. Med. Chem.** 2008; 43(2): 348-356.

Liu L, Hudgins WR, Shack S, Yin MQ, Samid D. Cinnamic acid: a natural product with potential use in cancer intervention. **Int. J. Cancer.** 1995; 62(3): 345-350.

Lopes CR. **Síntese de amidas graxas:** uma nova família de lipídios biologicamente ativos. [dissertation]. [Rio Grande]: Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande; 2009. 148 f.

Referências

Lowe JS, Anderson PG. **Human Histology**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 49-363.

Magalhães LM, Segundo MA, Reis S, Lima JLFC. Methodological aspects about *in vitro* evaluation of antioxidant properties. **Anal. Chim. Acta**. 2008; 613(1): 1–19.

Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Neto CF. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **An. Bras. Dermatol**. 2006; 81(5): 405-419.

Matheus LGM, Kurebayashi AK. 2002. **Fotoproteção**: a radiação ultravioleta e sua influência na pele e nos cabelos. São Paulo: Tecnopress; 2002. p. 19-72.

Mayrinck C, Raphael E, Ferrari JL, Schiavon MA. Síntese, propriedades e aplicações de óxido de zinco nanoestruturado. **Rev. Virt. Quim**. 2014; 6(5): 1185-1204.

Mcmurry J. **Química orgânica**. 7th ed. São Paulo: Cengage Learning; 2011; 2: 668-670.

Milesi SS, Guterres SS. Fatores determinantes da eficácia de fotoprotetores. **Cad. Farm**. 2002; 18(2): 81-87.

Ming M, Han W, Maddox J, Soltani K, Shea CR, Freeman DM, He YY. UVB-induced ERK/AKT-dependent PTEN suppression promotes survival of epidermal keratinocytes. **Oncogene**. 2010; 29(4): 492–502.

Mitani H, Ryu A, Suzuki T, Yamashita M, Arakane K, Koide C. Topical application of plant extracts containing xanthine derivatives can prevent UV-induced wrinkle formation in hairless mice. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.** 2007; 23(2-3): 86–94.

Moan J *et al.* Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.** 2005; 78(3): 189-193.

Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Song. J. Sci. Technol.** 2004; 26(2): 211-219.

Montagner S, Costa A. Bases moleculares do fotoenvelhecimento. **An. Bras. Dermatol.** 2009; 84(3): 263-269.

Ndiaye M, Philippe C, Mukhtar H, Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. **Arch. Biochem. Biophys.** 2011; 508(2): 164-170.

Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repairs mechanisms. **Arch. Dermatol. Res.** 2010; 302(2): 71-83.

Nobre SM. **Reações de acoplamento C-C:** desenvolvimento de sistemas catalíticos, estudo do mecanismo e aplicação na síntese do trans-resveratrol. [thesis]. [Rio Grande]: Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande; 2008. 132 f.

Referências

Ohguchi K, Tanaka T, Kido T, Baba K, Iinuma M, Matsumoto K, Akao Y, Nozawa Y. Effects of hydroxystilbene derivatives on tyrosinase activity. **Biochem. and Biophys. Res. Commun.** 2003; 307(4): 861-863.

Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zielinski T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. **Thromb. Res.** 2002; 107(3-4): 141-145.

Oliveira LJM, Rocha IM, Guillo LA. Ensaio radiométrico de tirosinase. **Rev. Bras. Farm.** 2004; 85(1): p. 5-6.

Olsen WM, Huitfeldt HS, Eggset G. UVB-induced (6-4) photoproducts in hairless mouse epidermis studied by quantitative immunohistochemistry. **Carcinogenesis.** 1989; 10(9): 1669–1673.

Ovalle WK, Nahirney PC. **Netter:** bases da histologia. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 244.

Palm DM, O'donoghue NM. Update on photoprotection. **Dermatol. Ther.** 2007; 20(5): 360-376.

Pannala AS, Razaq R, Halliwell B, Sinha S, Rice-Evans CA. Inhibition of peroxynitrite dependent tyrosine nitration by hydroxycinnamates: nitration or electron donation? **Free Radic. Biol. Med.** 1998; 24(4): 594-606.

Referências

Pannala AS, Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans CA. Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2001; 282(5): 1161-1168.

Park K, Lee J. Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated HaCaT cells through attenuation of the caspase pathway. **Oncol. Rep.** 2008; 19(2): 413-417.

Pavia DL *et al.* **Introdução à Espectroscopia.** 4th ed. São Paulo: Cengage Learning; 2010. 708 p.

Percival M. Antioxidants. **Clinic. Nutr. Ins.** 1998; 31: 1-4.

Poirier J, Dumas JLR, Catala M, André JM, Gherardi RK. **Histologia molecular.** São Paulo: Editora Santos; 2003. p. 183-187.

Polonini HC, Raposo NRB, Brandão MAF. Fotoprotetores naturais como instrumento de ação primária na prevenção do câncer de pele. **Rev. APS.** 2011; 14(2): 216-223.

Prior RL, WU X, Schaich K. Standardized methods for determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. **J. Agric. Food Chem.** 2005; 53(10): 4290-4302.

Prota G. Recent advances in the chemistry of melanogenesis in mammals. **J. Invest. Dermatol.** 1980; 75(1): 122-127.

Referências

Ravanat JL, Douki T, Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.** 2001; 63(1-3): 88-102.

Rates SMK. Plants as source of drugs. **Toxicology.** 2001; 39(5): 603-613.

Reagan-Shaw S, Mukhtar H, Ahmad N. Resveratrol imparts photoprotection of normal cells and enhances the efficacy of radiation therapy in cancer cells. **Photochem. Photobiol.** 2008; 84(2): 415–421.

Reis JS, Correa MA, Chung MC, Santos JL. Synthesis, antioxidante and photoprotection activities of hybrid derivatives useful to prevent skin câncer. **Bioorg. Med. Chem.** 2014; 22(9): 2733-2738.

Ribeiro, C. **Cosmetologia aplicada à dermoestética.** 2nd ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010. p. 101-161.

Rieger, M. M. Photostability of cosmetic ingredients on the skin. **Cosmet. Toilet.** 1997; 112(6): 65-72.

Robinson N. **Solar radiation.** Amsterdam: Elsevier Pub; 1966. 347 p.

Rodrigo FG, Rodrigo MJ. The sun, the beach and children's skin. Essential concepts. **Acta Pediátr. Port.** 2011; 42(2): 71-77.

Referências

Rosenstein BS, Mitchell DL. Action spectra for the induction of pyrimidine(64) pyrimidone photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin fibroblasts. **Photochem. Photobiol.** 1987; 45(S1): 775-780.

Ross M, Pawlina W. **Histologia**. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 445-466.

Ross M, Pawlina W. **Histologia**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p. 498.

Salgado C, Galante MC, Leonardi GR. Filtros solares: mecanismos de ação e metodologias em preparações magistrais. **Int. J. Pharm. Compound.** 2004; 6(4): 224-236.

Sampaio SAP, Rivitti EA. **Dermatologia**. 3rd ed. São Paulo: Editora Artes Médicas. 2008. p. 1-37, 1237-1239.

Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Fillagrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. **J. Cell Sci.** 2009; 122: 1285-1294.

Santos CMS, Souza PHG. Avaliação da atividade fotoprotetora da curcumina. **Perspect. Ciênc. e Tecnol.** 2017; 9: 26-45.

Santos VM. **Preparação de filtros solares em nanossistemas visando à maior ação protetora**. [dissertation]. [São Carlos]: Faculdade de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2007. 126 f.

Referências

Santos JL. **Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos a fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme.** [thesis].

Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”; 2009. 226 f.

Saraf S, Kaur CD. Phytoconstituents as photoprotective novel cosmetic formulations. **Pharmacogn. Rev.** 2010; 4(7): 1-11.

Sarveiya V, Stacey R, Benson HAE. Liquid chromatographic assay for common sunscreen agents: application to *in vivo* assessment of skin penetration and systemic absorption in human volunteers. **J. Chromat. B.** 2004; 803(2): 225-231.

Sasson CS. **Influência dos veículos cosméticos na permeação cutânea da associação de filtros solares e acetato de tocoferol.** [dissertation]. [Curitiba]: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná; 2006. 111f.

Schlumpf M *et al.* Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. **Int. J. Androl.** 2008; 31(2): 144-151.

Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. **Environ. Health Persp.** 2001; 109(3): 239–244.

Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 2009; 53(5): 625-633.

Scotti L, Velasco MVR. **Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia:** estudo das alterações da pele no decorrer do tempo e da eficácia das substâncias ativas empregadas na preservação. São Paulo: Tecnopress; 2003. p. 11-13, 33-39, 49-67.

Setlow RB, Carrier WL. Pyrimidine dimers in ultraviolet-irradiated DNA's. **J. Molec. Biol.** 1966; 17(1): 237-254.

Sgarbi FC, Carmo ED, Rosa LEB. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Rev. Cienc. Méd. Campinas.** 2007; 16(4-6): 245-250.

Shaat NA. Ultraviolet filters. **Photochem. Photobiol. Sci.** 2010; 9(4): 464-469.

Shaat NA. Evolution of modern sunscreen chemicals. In: Lowe NJ, Shaat NA, Pathak MA. **Sunscreens:** development, evaluation, and regulatory aspects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 3-33.

Shnyder, M. UV filter overview [pen drive]. São Paulo: Simpósio Internacional de Fotoproteção; 2011.

Shnyder, M. Trends and conceptions in photoprotection [pen drive]. São Paulo: Simpósio Internacional de Fotoproteção; 2011.

Silva LS, Monteiro MSSB. Avaliação da segurança de nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco em formulações antissolares. **Rev. Virt. Quím.** 2016; 8(6): 1963-1977.

Referências

Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7th ed. Rio de Janeiro: Editora LTC. 2006. 530 p.

Silverstein RM, Webster FX. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6th ed. Rio de Janeiro: Editora LTC. 2000. 460 p.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer de pele [Internet]. Rio de Janeiro: SBD [cited 2017 may 06]. Available from: <<http://www.sbd.org.br/doenca/cancer-da-pele/>>.

Solomons TWG, Fryhle CB. **Química orgânica**. 6^a ed. Rio de Janeiro: LTC Livros Técnicos. 1996; 1. 777 p.

Solomons TWG, Fryhle CB. **Química orgânica**. 9^a ed. Rio de Janeiro: LTC Livros Técnicos. 2009; 2. p. 20-22, 107-115.

Solovchenko A, Schmitz-Eiberger M. Flavonoids and cardiovascular diseases. **J. Exp. Bot.** 2003; 54(389): 1977-1984.

Souza SPMC. **Determinação do teor de cálcio através da termogravimetria em medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose: um estudo comparativo**. [dissertation]. [Natal]: Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2011. 114 f.

Springsteen A, Yurek R, Frazier M, Carr KF. *In vitro* measurement of sun protection factor of sunscreens by diffuse transmittance. **Anal. Chem. Acta.** 1999; 380(2-3): 155-164.

Steinberg DC. Preservation of sunscreens formulations [pen drive]. São Paulo: Simpósio Internacional de Fotoproteção; 2011.

Steiner D. Photoaging and genetic sensitivity [pen drive]. São Paulo: Simpósio Internacional de Fotoproteção; 2011.

Strickland FM, Kuchel JM, Halliday GM. Natural products as aids for protecting the skin's immune system against UV damage. **Cutis.** 2004; 74(5 suppl): 24-28.

Taha M *et al.* Synthesis of novel benzohydrazone–oxadiazole hybrids as β -glucuronidase inhibitors and molecular modeling studies. **Bioorg. Med. Chem.** 2015; 23(23): 7394–7404.

Tangdenpaisal K *et al.* Factors affecting orthogonality in the deprotection of 2,4-di-protected aromatic ethers employing solid-supported acids. **Tetrahedron.** 2009; 65(22): 4316-4325.

Taylor CR, Stern RS, Leyden, JJ, Gilchrest BA. Photoaging/photodamage and photoprotection. **J. Am. Acad. Dermatol.** 1990; 22(1): 1-15.

Teixeira AP. **Avaliação *in vivo* da pele humana facial por espectroscopia raman confocal: ação de cosmético.** [dissertation]. [São José dos Campos]: Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba; 2013. 75 f.

Tinkel J, Hassanain H, Khouri SJ. Cardiovascular antioxidant therapy: a review of supplements, pharmacotherapies, and mechanisms. **Cardiol. Rev.** 2012; 20(2): 77-83.

Török B et al. Diaryl hydrazones as multifunctional inhibitors of amyloid self-assembly. **Biochemistry.** 2013; 52(7): 1137-1148.

Urbach, F. The historical aspects of sunscreens. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.** 2001; 64(2-3): 99–104.

Van Etten HD, Mansfield JW, Bailey JA, Farmer EE. Two classes of plant antibiotics: phytoalexins versus “phytoanticipins”. **Plant Cell.** 1994; 6(9): 1191-1192.

Velasco MVR, Balogh TS, Kaneko TM, Pedriali CA, Baby AR. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **An. Bras. Dermatol.** 2011; 86(4): 732-742.

Velloso JCR, Barbosa VF, Oliveira OMMF. Pesquisa de produtos naturais: plantas e radicais livres. **Rev. Eletron. Farm.** 2007; 5(2): 119-130.

Referências

Vian MA, Tomao V, Gallet S, Coulomb PO, Lacombe JM. Simple and rapid method for cis- and trans-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using chromolith columns. **J. Chromatogr. A.** 2005; 1085(2): 224–229.

Viegas-Jr C, Danuello A, Bolzani VS, Barreiro EJ, Fraga CA. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Curr. Med. Chem.** 2007; 14(17): 1829-1852.

Vingtdeux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Review: therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. **BMC Neurosci.** 2008; 9: suppl. 2-S6.

Vizioli EO, Chung MC, Menegon RF, Blau L, Santos JL, Longo MC, inventors; "Novel compounds derived from taurine, process of their preparation and pharmaceutical compositions containing these". Brasil patent **PCT/BR 2009/0409**, 2009 october 15, **WO/2009/124371**, 2009 april 09.

Von Gadow A, Joubert E, Hansmann CF. Comparison of the antioxidant activity of aspalathin with that of other plant phenols of rooibos TEA (*Aspalathus linearis*), α -Tocopherol, BHT, and BHA. **J. Agric. Food Chem.** 1997; 45(3): 632–638.

Wang L, Lu L. Pathway-specific effect of caffeine on protection against UV irradiation-induced apoptosis in corneal epithelial cells. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 2007; 48(2): 652-660.

Referências

Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. **Micron**. 2004; 35(3): 185-191.

Yaar M, Glichrest B. A. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. **Br. J. Dermatol**. 2007; 157(5): 874-887.

Yamasaki PR. **Planejamento e síntese de pró-fármacos recíprocos úteis como filtros solares**. [dissertation]. [Araraquara]: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”; 2012. 96 f.

Yasui H, Sakurai H. Chemiluminescent detection and imaging of reactive oxygen species in live mouse skin exposed to UVA. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. 2000; 269(1): 131-136.

Yousef AE, Marth EH. Inactivation of *Listeria monocytogenes* by ultraviolet energy. **J. Food Sci**. 1988; 53(2): 571-573.

Zambrano VF. **Antineoplásico potencial: síntese de derivado de salicilato de octila e 5 fluoruracila para o tratamento de câncer de pele**. [dissertation]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”; 2006. 95 f.

Zhou H *et al.* 1, 3, 5-Triazine-cored derivatives dyes containing triphenylamine based two-photon absorption: synthesis, optical characterization and bioimaging. **Dry Pigm**. 2012; 94(3): 570-582.