



Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais



**Dissertação de Mestrado**

**Luciana Nogueira Duarte**

**CARACTERIZAÇÃO DE BCP ASSOCIADO AO TiO<sub>2</sub> PARA USO EM FILTROS SOLARES**

**Belo Horizonte  
Agosto de 2014**

**Luciana Nogueira Duarte**

**CARACTERIZAÇÃO DE BCP ASSOCIADO AO TiO<sub>2</sub> PARA USO EM FILTROS SOLARES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais do CEFET-MG, na área de concentração de Ciência e Desenvolvimento de Materiais, Linha de Pesquisa em Biomateriais, como parte integrante dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia de Materiais.

Área de concentração: Ciência e Desenvolvimento de Materiais

Linha de Pesquisa: Biomateriais

Orientador: Prof. Dr. Sidney Nicodemos da Silva

**Belo Horizonte  
Agosto de 2014**

Duarte, Luciana Nogueira

D822 Caracterização de BCP associado ao  $\text{TiO}_2$  para USO  
Em Filtros Solares/ Luciana Nogueira Duarte- Belo  
Horizonte, 2014.

78f.:il

Dissertação - Centro Federal de Educação Tecnológica de  
Minas Gerais - Engenharia de Materiais

Orientador: Prof. Dr. Sidney Nicodemos da Silva

Banca examinadora...

1. Fósforo de cálcio. 2. Câncer - Prevenção. 3. Radiação  
solar. 4. Cerâmica I. Silva, Sidney Nicodemos. II.. Título.

## **CARACTERIZAÇÃO DE BCP ASSOCIADO AO TiO<sub>2</sub> PARA USO EM FILTROS SOLARES**

Dissertação apresentada em 29 de Agosto de 2014 por Luciana Nogueira Duarte, ao curso de mestrado em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET-MG, na área de concentração de Ciência e Desenvolvimento de Materiais, na Linha de Pesquisa em Biomateriais, aprovada pela banca examinadora constituída dos professores:

---

Prof. Dr. Sidney Nicodemos Silva- Orientador  
Doutor Engenharia Metalúrgica e de Minas  
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

---

Prof. Dr. Claudinei de Rezende Calado  
Doutor Engenharia Metalúrgica e de Minas  
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

---

Profa. Dra. Danielle Marra de Freitas Silva Azevedo  
Doutora em Bioquímica e Imunologia  
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

*Dedico este trabalho Àquele que é poderoso para fazer muito mais abundantemente além daquilo que pedimos ou pensamos,segundo o poder que em nós opera.*

*(Efésios 3:20)*

## Agradecimentos

Agradeço ao orientador Prof. Sidney pelo incentivo e apoio, pelas oportunidades a mim concedidas, pelo projeto, conhecimento compartilhado e convívio.

A Profa. Danielle pela atenção, paciência e acompanhamento que não mediu esforços para que este trabalho fosse concluído. Aos professores e funcionários do Departamento de Engenharia de Materiais CEFET- MG que fizeram parte desse trabalho.

Aos alunos de graduação Vitor e Ana pela ajuda na preparação das amostras, paciência com meus horários, pelo carinho, espero um futuro brilhante aos dois. Nos vemos por aí!

A todos os colegas de mestrado do CEFET-MG, em especial a LAYLA companheira em TUDO nos momentos de lucidez e nos não tão lúcidos. Ana Pachelli, Helane, Jacqueline, Joaquim Nery, Luiz Felipe e Sandra que proporcionaram muitos momentos agradáveis de assuntos sérios e outros *não tão “sérios”* que se tornaram amigos para uma vida inteira.

Ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais CEFET- MG, pelo ensino gratuito de qualidade sem o qual essa dissertação não teria sido possível.

A Deus por estar sempre presente em todos os momentos de minha vida, não permitindo que eu fraquejasse frente aos desafios, e que é o maior responsável por eu ter chegado até aqui.

Ao meu companheiro, amigo, amante e marido Adriano, Te Amo!

A Bruna e Bianca: pela maternidade, pela certeza de um amor incondicional e imensurável, a compreensão às vezes incompreendida, a felicidade multiplicada e infinita, o meu EU fora de mim permitindo-me a perfeição divina oferecida aos homens

*“Filtro solar!*

*Nunca deixem de usar o filtro solar*

*Se eu pudesse dar só uma dica sobre o futuro seria esta: Usem o filtro solar!*

*Os benefícios a longo prazo*

*Do uso de filtro solar estão provados*

*E comprovados pela ciência*

*Já o resto de meus conselhos*

*Não tem outra base confiável*

*Além de minha própria experiência errante*

*Mas agora eu vou compartilhar*

*Esses conselhos com vocês...*

*...Não se sinta culpado por não saber o que fazer da vida.*

*As pessoas mais interessantes que eu conheço não sabiam,  
aos 22, o que queriam fazer da vida.*

*Alguns dos quarentões mais interessantes que conheço ainda não sabem.*

*Tome bastante cálcio.*

*Seja cuidadoso com os joelhos.*

*Você vai sentir falta deles.....*

*Talvez você case, talvez não.*

*Talvez tenha filhos, talvez não.*

*Talvez se divorcie aos 40, talvez dance ciranda em suas bodas de diamante.  
Faça o que fizer, não se auto congratule demais, nem seja severo demais com  
você.*

*As suas escolhas tem sempre metade das chances de dar certo, é assim pra  
todo mundo.*

*Desfrute de seu corpo, use-o de toda maneira que puder, mesmo!*

*Não tenha medo do seu corpo ou do que as outras pessoas possam achar dele  
É o mais incrível instrumento que você jamais vai possuir.*

*Dance! Mesmo que não tenha aonde além de seu próprio quarto.*

*Leia as instruções, mesmo que não vá segui-las depois.*

*Não leia revistas de beleza, elas só vão fazer você se achar feio! Não mexa  
demais nos cabelos, senão quando você chegar aos 40, vai aparentar 85.*

*Cuidado com os conselhos que comprar,*

*Mas seja paciente com aqueles que os oferecem.*

*Conselho é uma forma de nostalgia.*

*CompartilHAr conselhos é um jeito de pescar o passado do lixo, esfregá-lo,  
Repintar as partes feias e reciclar tudo por mais do que vale.*

*Mas no filtro solar, acredite!”*

*Texto original Mary Schmich – Wear sunscreen*

*Tradução Pedro Bial*

## RESUMO

O estudo dos bloqueadores solares, produtos capazes de prevenir neoplasias epiteliais torna-se extremamente pertinente já que a radiação ultravioleta, proveniente dos raios solares danifica o material genético entre outras alterações celulares. Várias propostas visando o maior acesso a estes produtos, como reclassificação sanitária, dispensação compulsória, aliados a programas de reeducação estão em estudo pelo Sistema Único de Saúde-SUS e Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Diante da necessidade pelo desenvolvimento de filtros solares mais seguros e eficazes, sensorialmente agradáveis o presente estudo visa à utilização de partículas de fosfato de cálcio bifásico (BCP) associadas a dióxido de titânio forma como possível insumo sem recorrer a introdução de novos filtros UV. O trabalho foi estruturado com a caracterização das matérias-primas bem como misturas 50:50 sem e com tratamento térmico através de difração de raios X (XRD) e Microscopia Eletrônica, bem como sua capacidade de absorção óptica no UV-Vis e transformação de fase Hidroxiapatita em  $\beta$ -TCP e a formação de Titanato de cálcio. Os resultados de DRX apresentaram um perfil de difratometria com picos indicativos do composto BCP e dióxido de titânio sem impurezas. A transformação de fases e formação de titanato de cálcio foi observada a partir de 2 horas de sinterização das misturas. A partir da análise topográfica do MEV observou-se que maiores temperaturas e tempos promovem aumento da suavidade das superfícies. A capacidade da absorção óptica das misturas mostrou que mesmo a simples mistura promove um perfil de absorção satisfatório em relação aos compostos puros. A mistura sinterizada por diferentes tempos apresentou um perfil semelhante a mistura não sinterizada, indicando que a transformação de fases e a formação do titanato de cálcio não aumenta a absorção óptica na região UV porém desloca a curva contribuindo para a melhoria do aspecto de película branca indesejável em filtros solares. Concluímos que os materiais possuem espectros de absorção óptica satisfatórios para os objetivos desse trabalho, que é o uso desses compostos em filtros solares. As partículas fosfatos de cálcio são aplicáveis como ingredientes cosméticos para uma variedade de produtos necessários a proteção contra a radiação ultravioleta, principalmente quando se busca produtos menos sensibilizantes.

Palavras Chave: Fosfato de cálcio, filtro solar, câncer de pele

## ABSTRACT

The study of sunscreen products capable of preventing epithelial neoplasms becomes extremely relevant since the ultraviolet radiation from sunlight from damaging the genetic material from other cellular changes. Several proposals for greater access to these products, such as sanitary reclassification, compulsory dispensation, coupled with re-education programs are under study by the National Health System-SUS and National Sanitary Surveillance Agency-ANVISA. Faced with the need for the development of safer and more effective sunscreens, sensory pleasing this study aims to use particles biphasic calcium phosphate (BCP) associated with titanium dioxide feedstock way possible without resorting to introduce new UV filters. The work was structured with the characterization of raw materials and 50:50 mixtures with and without heat treatment using X-ray diffraction (XRD) and Scanning Electron Microscopy rays, as well as its ability to optical absorption in the UV-Vis and phase transformation hydroxyapatite and  $\beta$ -TCP formation of calcium titanate. The XRD showed a profile with diffraction peaks indicative of compound BCP no impurities and titanium dioxide. The transformation of phases and formation of calcium titanate was observed since 2 hours of sintering of mixtures. From SEM analysis of the topographical observed that higher temperatures result in increased time and surface smoothness. The capacity of the optical absorption of the mixtures showed that even a simple mixture promotes satisfactory absorption profile in relation to the pure compounds. The sintered mixture for different times showed a similar profile unsintered mixture, indicating that the phase transformation and the formation of the calcium titanate does not increase the optical absorption in the UV region but shifts the curve contributing to the improvement of the appearance of undesired white film in sunscreens. We conclude that the material has optical absorption spectra suitable for the purposes of this study, which is the use of these compounds in sunscreens. The calcium phosphate particles are applied as cosmetics ingredients for a variety of products necessary protection against ultraviolet radiation, especially when seeking less sensitizing products.

Key words: Calcium Phosphate, sunscreen, skin cancer

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectrofotometria da radiação solar com as distribuições do comprimento de ondas na tropoesfera e ao nível do mar.....	14
Figura 2: Representação esquemática da estrutura da pele e anexos.....	18
Figura 3: Formação de dímeros de pirimidina.....	20
Figura 4: Representação esquemática do delineamento experimental.....	32
Figura 5: Difratoograma de fosfato de cálcio bifásico (BCP) .....	35
Figura 06: Difratoograma de dióxido de titânio fase anatase.....	36
Figura 07: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sem sinterizar.....	37
Figura 08- Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sem sinterizar (intervalo de 30 a 40°).....	37
Figura 09: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 1 hora.....	38
Figura 10: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 1 hora (intervalo 30 a 40°).....	38
Figura 11: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 2 horas.....	39
Figura 12: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 2 horas (intervalo 30 a 40°) .....	39
Figura 13: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 4 horas.....	40
Figura 14: Difratoograma da mistura BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizada por 4 horas (intervalo 30 a 40°) – formação de titanato de cálcio .....	41
Figura 15: Difratoogramas comparativos das misturas BCP/TiO <sub>2</sub> sinterizadas por 2(painel A) e 4 horas (painel B) - intervalo 30 a 40°.....	42
Figura 16: Microscopia eletrônica de varredura das matérias-primas e misturas de BCP/TiO <sub>2</sub> .....	43
Figura 17: Espectroscopia de absorção óptica no ultravioleta/visível das matérias-primas e misturas de BCP/TiO <sub>2</sub> .....	44

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA– Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

$\beta$ -TCP – beta Fosfato Tricálcico

TiO<sub>2</sub> – Dióxido de titânio

UV - Radiação ultravioleta

UV-VIS - Ultravioleta visível

FPS – Fator de Proteção Solar

DEM- Dose Erimatosa Mínima

UVA –Ultravioleta A

UVB –Ultravioleta B

UVC - Ultravioleta C

DNA - ácido desoxirribonucléico

°C – grau Celsius

g – grama(s)

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

DRX – Difração de Raios X

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

EDS – Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X

UV-Vis-IR – Espectrofotometria de Absorção na Região do UV ao IR

INCA- Instituto Nacional do câncer

ABIHPEC-Associação Brasileira da Indústria de Higiene, Perfumaria e Cosméticos

SUS- Sistema Único de saúde

FDA- Food and Drug Administration

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>14</b>
1.1. Radiação Solar na Biosfera.....	14
1.2. A pele- considerações gerais.....	17
1.3. Câncer de pele e saúde pública.....	18
1.4. Filtros solares.....	24
1.4.1 Classificação dos filtros solares.....	25
1.5.Fosfato de cálcio bifásico – BCP.....	28
1.6.Dióxido de titânio – Anatásio.....	29
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
2.1. Objetivo geral.....	31
2.2. Objetivos específicos.....	31
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>32</b>
3.1. Delineamento experimental.....	32
3.2. Obtenção e processamento das amostras.....	32
3.3. Caracterização físico-químicas.....	33
3.3.1 Difração de Raios X.....	33
3.3.2 Microscopia eletrônica de varredura.....	33
3.3.3 Espectroscopia de absorção óptica ultra violeta /visível.....	34
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
4.1 Difração de Raios X (DRX) .....	35
4.2 Microscopia eletrônica de varredura.....	42
4.3 Espectroscopia de absorção óptica no ultravioleta/visível.....	43
<b>5 RESUMO DE RESULTADOS E CONCLUSÕES.....</b>	<b>46</b>
<b>6 SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>47</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>

## INTRODUÇÃO

O avanço em estudos que buscam prevenção aos danos causados pelas radiações solares tem despertado interesse em todo mundo na última década. Segundo MOTA et al. (2003) o culto ao sol e a pele bronzeada permeiam a sociedade brasileira, como fonte de saúde e bem estar. Diante deste estereótipo de beleza muitas pessoas se expõem de forma excessiva ao sol e sem as devidas proteções. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA, o câncer de pele é o tumor mais comum e novos casos estão relacionados diretamente à exposição solar (INCA, 2013).

Um filtro solar ideal deve ser capaz de absorver a radiação solar ultravioleta em amplo espectro, ser estável, conservar suas propriedades quando exposto à luz, ser atóxico e inócuo para a pele sadia, além de apresentar boa relação custo x benefício (COSTABILE,1989). Atualmente somente dois óxidos são autorizados para a utilização em filtros solares inorgânicos: dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ). Entretanto, esses óxidos possuem limitações quanto à toxicidade e formação de película branca sobre a pele, característica esteticamente indesejada (SERPONE et al., 2007; FLOR et al., 2007).

Atualmente as pesquisas estão concentradas no aumento do Fator de Proteção Solar – FPS dos filtros, sem aumentar a quantidade de princípio ativo adicionada à formulação, tornando o produto mais barato e menos irritante. Essas substâncias capazes de aumentar o FPS são denominadas de *enhancers ou boosters* (TOLOTTI, 2012). O presente trabalho aborda a revisão bibliográfica sobre radiação solar e sua interação com o ser humano, constituição e fisiologia da pele, câncer de pele e políticas de saúde pública e os principais tipos de filtros solares orgânicos e inorgânicos existentes, destacando de forma resumida seus mecanismos de ação. Em seguida, foram apresentados e discutidos os resultados preliminares do desenvolvimento de um novo sistema que poderá ser utilizado em filtros solares minimizando os inconvenientes dos atuais filtros e melhorando sua eficácia e segurança.

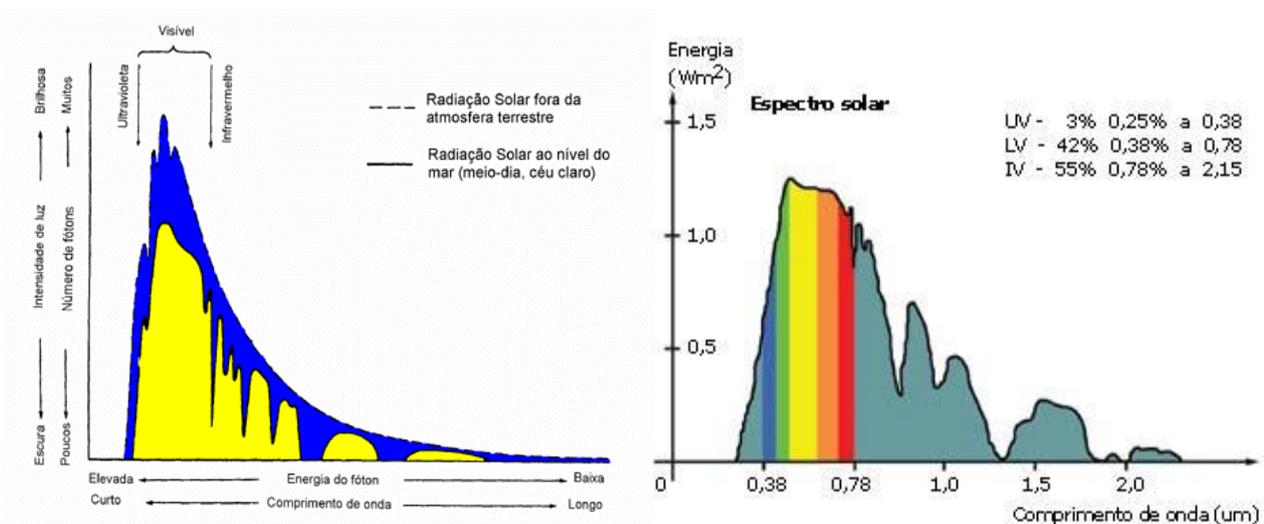
## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste trabalho foram estudadas as propriedades físico-químicas do fosfato de cálcio para utilização em filtros solares. A literatura relata poucos estudos sobre o emprego de fosfato de cálcio (BCP) como coadjuvante em formulações de bloqueadores solares. A caracterização deste material e suas possíveis aplicações, é justificada de pela sua conhecida biocompatibilidade e aos estudos recentemente publicados sobre propriedades ópticas das apatitas, absorvendo sobretudo na região espectral do ultravioleta (BATISTA, 2010).

### 1.1. Radiação solar na biosfera

O Brasil é considerado um dos países de maior incidência de radiação solar do planeta. A Figura 1 mostra o espectro médio da radiação solar com as distribuições do comprimento de ondas, com os respectivos percentuais por faixas de comprimento de onda.

**Figura 1 - Espectrofotometria da radiação solar com as distribuições do comprimento de ondas na troposfera e ao nível do mar**



A radiação solar é dividida em: radiação ionizante e a radiação não ionizante. Os raios cósmicos, os raios gama e os raios X são considerados radiações ionizantes e devido à sua grande energia atravessam o corpo humano em caso de exposição

direta (BATISTA, 2010). Na interação da radiação com a matéria (p ex. corpo humano, plantas, animais) ela cede parte da sua energia que é suficiente para arrancar um elétron das camadas eletrônicas do átomo este processo é chamado de ionização (BATISTA, 2010).

A radiação não ionizante é composta pelas radiações Ultravioleta (UV) cujo comprimento de onda é de 200 a 380nm, Luz visível (VIS) com comprimento de onda entre 380 e 800nm e Infravermelho (IR) com comprimento de onda acima de 800nm, sendo estas as de interesse neste trabalho.

Estas radiações não são capazes de ejetar os elétrons das camadas eletrônicas, por isso são denominadas não ionizantes. Porém, os efeitos dessas radiações nos organismos não são menos perigosos, pois as mesmas não atuam somente a nível atômico, como acontece com radiações ionizantes, mas também a nível molecular (BATISTA, 2010).

Principais efeitos das radiações não ionizantes:

- Radiação infravermelha: Responsável pelo transporte de calor do sol até a superfície terrestre, ao penetrar na hipoderme provoca o aumento da temperatura, calor e vasodilatação. Pode em sinergia com a radiação ultravioleta exercer efeito aditivo para o envelhecimento cutâneo e carcinogênese;
- Luz visível: Possibilita ao cérebro a distinção de cores;
- Radiação ultravioleta: Possui diferentes efeitos biológicos dependendo do comprimento de onda. Dentre as radiações não ionizantes, a ultravioleta tem papel preponderante sobre os efeitos deletérios ao ser humano. O DNA, portador da informação genética na célula, devido à sua estrutura molecular, absorve radiações na faixa do UV, que provocam reações que interferem em sua capacidade de replicação.

Grande parte da radiação infravermelha é absorvida pela pele devido à grande quantidade de água corporal. Assim, esta radiação é responsável pelo calor e

desidratação, provocando efeitos como a vasodilatação, sudorese, aumento do metabolismo e aumento de temperatura corporal (SCHMIDT et al.,2006).

Dentre as radiações do espectro eletromagnético, a luz visível é considerada a menos danosa para a saúde humana. Entretanto, existem registros sobre os efeitos da radiação eletromagnética em vários comprimentos de onda na região do visível sobre organismos e células desde a metade final do século XIX (DIAS et al.,2009). Datam da década de 20 e 30 alguns estudos sobre os efeitos da luz nos extremos do espectro visível (vermelho e azul) sobre vários processos bioquímicos. Além disso, PATHAK (1962; apud SCHALKA, 2009) mostrou que a formação de melanina e pigmentação imediata pode ser induzida por luz visível no espectro de 400 a 650nm, mesmo na ausência de dano detectável às células, corroborando que a região visível do espectro solar pode ser nociva às células pelo menos de forma complementar ao fotoenvelhecimento cutâneo.

Trabalhos publicados nas últimas décadas denotam que as razões pelas quais algumas pessoas apresentam melasmas (manchas acastanhadas na pele), mesmo usando filtro solar e não se expondo diretamente ao sol, estão relacionadas à exposição a diversas fontes de luz visível, como tela de computador ou ambientes iluminados artificialmente (SCHALKA, 2009).

A radiação UV corresponde a 7% de toda a radiação solar que atinge a Terra e possui o menor comprimento de onda dentre as radiações não ionizantes, sendo por isso a mais energética e a mais propensa a induzir reações fotoquímicas. Esta radiação penetra profundamente, atingindo todas as camadas da pele e desencadeando reações imediatas e tardias (STREILEIN et al.,1994).

A radiação ultravioleta é dividida em três regiões: UVC (100-280nm), UVB (280-320nm) e UVA (320-400nm). Os raios UVC apresentam os comprimentos de onda mais curtos da região UV, logo, são os mais energéticos. Esta radiação é altamente lesiva aos seres vivos, face aos efeitos carcinogênicos e mutagênicos. No entanto, não atinge a superfície terrestre, pois é absorvida pelas camadas mais altas da estratosfera (TRAN et al., 2008 apud BATISTA, 2010).

Na região do UVB, encontram-se os comprimentos de onda intermediários (280-320 nm), sendo considerada mais lesiva a curto prazo, e penetra superficialmente atingindo a epiderme predominantemente. A quantidade desta radiação que atinge a superfície terrestre corresponde a aproximadamente 5% da radiação UV total. Sua banda espectral é responsável por eritema, espessamento do estrato córneo e melanogênese. A camada de ozônio retém a maior parte desta radiação, sua incidência depende da integridade desta camada e sua intensidade varia quanto ao horário de exposição ao sol da estação do ano (TOFETTI & OLIVEIRA, 2006 apud SCHALKA, 2009).

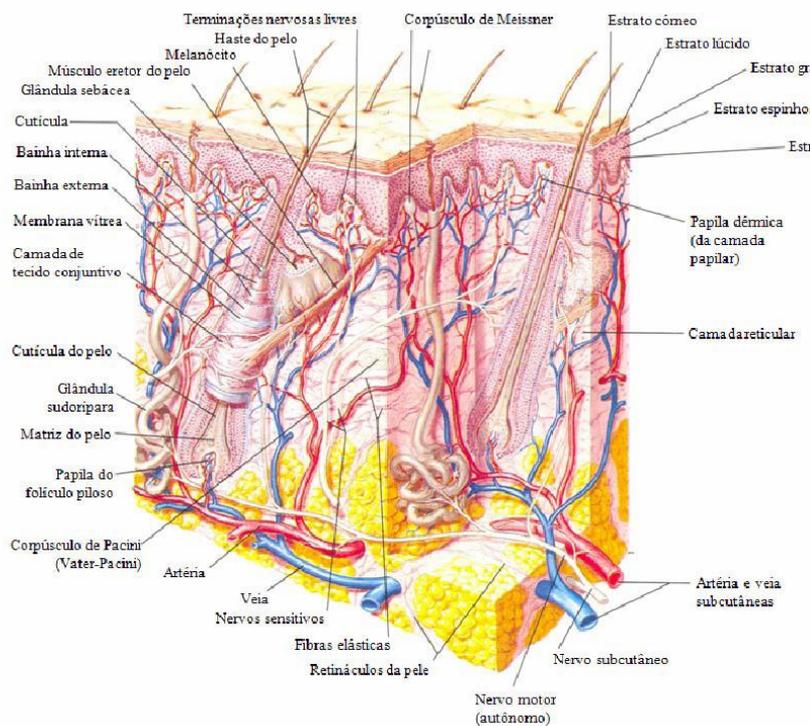
O ozônio é uma molécula capaz de realizar fotoabsorção, e a camada de ozônio absorve praticamente 90% da radiação UVB. A diminuição desta camada a partir da década de 70 aumentou o nível de penetração dos raios solares na atmosfera terrestre. Estima-se que a cada 1% de diminuição do nível de ozônio ocorra um aumento de 1 a 2% na quantidade de radiação UVB que penetra na superfície terrestre (BALOGH et al., 2011).

Os raios UVA bronzeiam superficialmente, entretanto contribuem para o envelhecimento precoce da pele, induzido pela exposição cumulativa ao longo dos anos (Sociedade Brasileira de Dermatologia -SBD, 2013). Estes independem da camada de ozônio e quase sua totalidade penetra na atmosfera da Terra sem variação de intensidade durante as estações do ano ou ao longo do dia.

## **1.2. A pele – considerações gerais**

A pele é o maior órgão do corpo humano, resultante de duas camadas germinativas diferentes, a ectoderma e mesoderma (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). Morfologicamente a pele, encontra-se estratificada em três camadas distintas: epiderme, derme e derme profunda, mas que funcionalmente estão relacionadas entre si. A epiderme é uma camada de tecido epitelial pavimentoso estratificado queratinizado, que se conecta à derme. Por sua vez, a derme, é uma camada de tecido conjuntivo unida à derme profunda (SEELEY et al., 2005). A representação esquemática das estruturas da pele e seus anexos encontra-se na figura 2.

**Figura 2 - Representação esquemática da estrutura da pele e anexos**



Fonte: SEELEY et al., 2005

Na epiderme encontramos os queratinócitos que compõem 95% das células da epiderme e os melanócitos. Essas células sintetizam melanina, substância responsável pela cor da pele e que possui propriedades fotoprotetoras. A epiderme confere proteção ao organismo e também está associada à retenção de água e eletrólitos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; SEELEY et al., 2005). Já a derme é formada por células diversas, rede vascular (vasos sanguíneos e linfáticos) e fibras nervosas que nutrem e inervam a epiderme.

### 1.3. Câncer de pele e saúde pública

Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA (2013) - denomina-se Câncer o conjunto de mais de 100 doenças que possuem como característica comum o

crescimento desordenado de células que potencialmente podem se espalhar para outras regiões do corpo.

Algumas características especiais são encontradas nas células cancerosas, como capacidade ilimitada de proliferação, evasão de apoptose, capacidade de invadir outros tecidos (metástase) e produção de novos vasos sanguíneos (BOGLIOLO et al., 2000 apud SCHALKA, 2009). Neste contexto, um dos tipos de câncer mais comum e que será abordado neste trabalho é o câncer de pele.

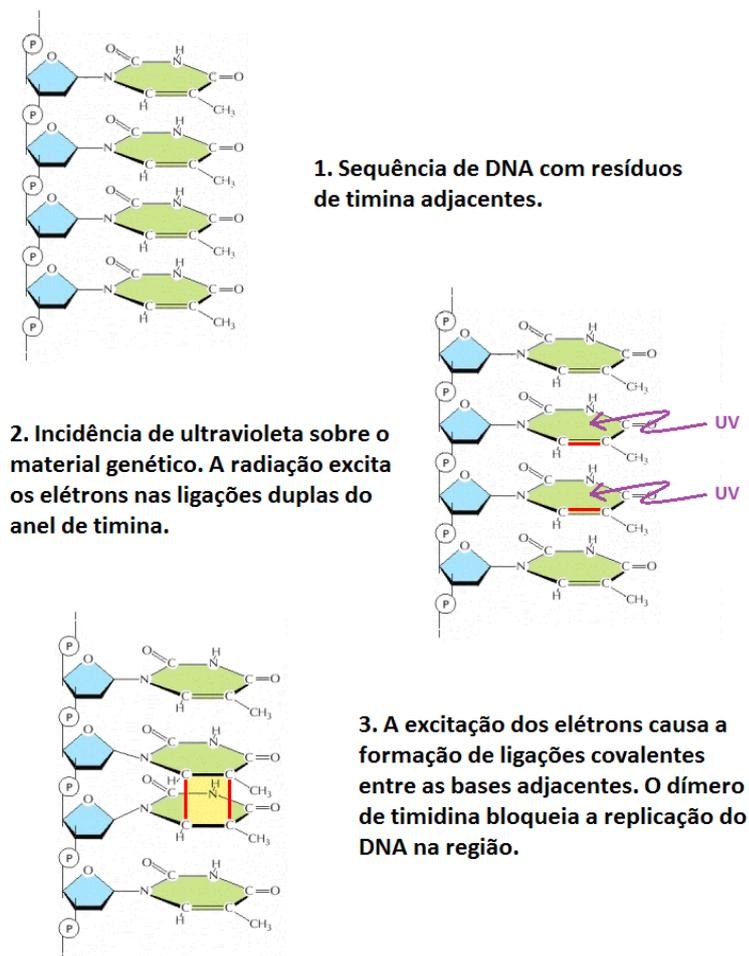
As ações da radiação solar especificamente sobre a pele compreendem eventos complexos de origem química e morfológica. Na epiderme, o espessamento da camada espinhosa promove um retardamento no processo apoptótico acompanhado de alterações químicas no DNA - ácido desoxirribonucleico (WULF et al., 2004 apud SGARBI 2007). Com o tempo, os mecanismos internos de proteção podem ser suplantados fazendo com que a epiderme perca sua função de barreira contra as radiações solares (HILDESHEIM et al., 2004 apud SGARBI, 2007).

A radiação ultravioleta pode causar danos às moléculas de DNA das células epiteliais através de estresse oxidativo e formação de fotoprodutos. No primeiro caso os raios ultravioleta podem induzir a formação de radicais livres que provocam dano celular cumulativo a várias biomoléculas como proteínas, lipídios e principalmente DNA. Raios ultravioleta também podem gerar o fotodímero ciclobutano-pirimidina e o fotoproduto 6-4 que ocorrem em pirimidinas adjacentes e ao interferir no pareamento normal de bases são correlacionados à mutagênese. Esta inserção de bases de fotoprodutos de UV acontece mais frequentemente por mutações de transição (alterações de um tautômero pelo outro), mas outras substituições de bases como transversões (erros de pareamento) e mudanças de matriz (erros de replicação) como duplicações e deleções também são encontradas. Em geral ocorre a substituição da citosina por timina (transição) encontrando no sítio mutacional duas citosinas substituídas por duas timinas (SGARBI, 2007).

A formação de dímeros de pirimidinas (Figura 3) a partir da exposição solar e suas consequências sobre o processo de replicação podem ser encontradas também nas células-filhas propagando esta mutação genética (SGARBI, 2007). No início do

processo a célula possui enzimas capazes de identificar e reparar estes problemas sem repassar à geração celular seguinte. Entretanto, a exposição prolongada à radiação ultravioleta causa a formação de uma quantidade muito grande de dímeros de pirimidina, e o sistema de reparo não é mais capaz de solucionar a alteração (SGARBI, 2007).

**Figura 3 – Formação de dímeros de pirimidina**



Fonte: Adaptado de Alberts B, Johnson A, Lewis J. et al. Molecular Biology of the Cell. 2002

Alterações no DNA podem resultar na morte da célula por apoptose através da transcrição do gene TP53 que codifica a proteína p53. O acúmulo dessa proteína no núcleo da célula inibe o ciclo mitótico e ativa a transcrição de genes de reparo do DNA, impedindo desta forma a propagação do erro genético para as células filhas (MORGAN, 1997 apud SGARBI, 2007). No entanto, se o reparo do DNA não for efetuado de forma satisfatória, a proteína p53 dispara o mecanismo de morte celular programada denominada apoptose.

Agressões cumulativas no DNA ao longo da vida impedem o reparo e o gene TP53 mutado não produz corretamente a proteína p53; desta forma as células não entram em apoptose e o defeito genético é propagado para as células-filhas. O acúmulo de reparos, a instabilidade genética adquirida e a rápida proliferação destas células levam à transformação neoplásica (CAVALCANTI JÚNIOR et al., 2002 apud SGARBI, 2007).

Além disso, alguns trabalhos descrevem o efeito deletério das radiações ultravioleta sobre o sistema imune epitelial, induzindo a um estado de imunossupressão local que impede a rejeição do tumor recém-formado e inibe a apoptose. Diversos tipos de câncer de pele apresentam mutações no gene TP53 de “assinatura UV”, ou seja, mutações induzidas pela radiação UV (MARTINEZ et al., 2006).

O câncer de pele é clinicamente dividido em não melanoma e melanoma. O primeiro é um tumor de crescimento lento, localmente invasivo e em geral de bom prognóstico. Pertence ao grupo dos carcinomas epiteliais e desenvolve-se com prejuízo dos queratinócitos da epiderme (MAÏTRE, 2005). Contudo, em alguns casos em que há demora no diagnóstico esse câncer pode levar a ulcerações e deformidades físicas graves. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estudos epidemiológicos descrevem como principal agente etiológico do câncer cutâneo não melanoma a exposição excessiva à radiação solar (WHO, 2013). Além disso, este tipo de câncer acomete com maior incidência a população de pele clara (MARTINEZ et al., 2006).

As formas mais comuns de câncer não melanoma são carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. O primeiro é uma neoplasia que em geral decorre da mutação do DNA de células da camada basal da epiderme ou de anexos e apresenta como principais características o crescimento lento, localmente destrutivo e raramente produzindo metástases (SGARBI, 2007). Já o carcinoma espinocelular é caracterizado por proliferação atípica de células espinhosas, de caráter invasor, podendo gerar metástases. Esta neoplasia em geral origina-se em regiões expostas ao sol e não há dúvida de que a exposição crônica e cumulativa à radiação UV, em especial ao UVB, é a causa primária desta carcinogênese cutânea (MARTINEZ et al., 2006).

As neoplasias do tipo melanoma são mais raras, porém com alta letalidade. Com incidência comparativa baixa ao câncer não melanoma, encontramos em torno de 3.170 novos casos em homens e 3.060 em mulheres no Brasil contra 62.680 casos novos em homens e 71.490 em mulheres para câncer de pele não melanoma notificados (INCA, 2013).

Além destas patologias acrescenta-se ainda segundo Juchem e colaboradores (1998) outros 40 tipos de doenças causadas ou agravadas pela exposição solar não relacionadas estatisticamente como: desordens metabólicas (porfirias), doenças degenerativas, doenças genéticas (albinismo), urticária solar e lúpus eritematoso discóide que impactam ao sistema de saúde e que não são contabilizadas como consequência da exposição solar. Além disso, estudos apontam que a cada ano aproximadamente 3 milhões de pessoas sofrem perda da visão por fotoconjuntivites e cataratas devido aos danos relacionados à radiação UV (GONZÁLEZ, 2008 apud BALOGH et al., 2011).

O câncer de pele se tornou, nas últimas décadas, um problema de saúde pública no Brasil, pois corresponde a 25% do total dos tumores malignos registrados. Assim implementar estratégias para ações preventivas de adesão à fotoproteção e mudanças dos hábitos de vida da população são atitudes pertinentes à saúde pública (GONZAGA et al., 2012). Fatores como falta de utilização habitual de protetor solar, custo elevado dos produtos disponíveis no mercado e a associação dos mesmos a produtos estéticos dificultam o uso do protetor solar para prevenir doenças por grande parte da população, contribuindo significativamente para o aumento da incidência de câncer de pele e de outras alterações cutâneas relacionadas à exposição solar inadequada.

Como medida de prevenção eficaz a população deve ser informada sobre os comportamentos de risco, os sinais de alerta e a frequência de uso dos bloqueadores solares. A aplicação apropriada de filtro solar é fundamental como estratégia eficaz de saúde pública e medidas educativas de prevenção, como conscientização da proteção solar desde a infância, são necessárias para se tentar diminuir a incidência das neoplasias de pele. Mas, além disto, é importante a capacitação dos recursos

humanos que atuam na área de saúde, buscando uma reorientação para a cultura do câncer de pele e conseqüentemente mudanças na prática destes profissionais junto à população (VANZIN, 1997).

Segundo Borsato (2009), há uma relação da exposição solar cumulativa com o meio ocupacional. Assim, casos de câncer não melanoma são mais frequentes em trabalhadores rurais (35,5% dos casos atendidos em relação às demais classes ocupacionais). Estudos relacionados às condições socioeconômicas revelam que 83,78% das pessoas vítimas de câncer de pele são analfabetas ou apresentam ensino fundamental incompleto e 72,43% trabalham na lavoura. E complementarmente apenas 6,49% usavam bloqueador solar frequentemente.

O protetor solar é considerado um produto cosmético pela legislação sanitária brasileira e está sujeito a alíquotas maiores de tributação, que aumentam o preço e constitui obstáculo para o seu amplo acesso por boa parte da população. Segundo Carvalho (2007; apud DIAS, 2010) a finalidade da utilização do protetor solar não é o embelezamento estético, mas primeiramente a proteção da saúde, já que consiste em método de prevenção e tratamento de doenças. Uma das propostas para a reformulação da atual política pública de amplo acesso ao protetor solar consiste na alteração da legislação. Para os defensores desta opinião, o protetor solar deve ser considerado medicamento a fim de que possa ser distribuído gratuitamente pelo SUS. Sustenta-se que em razão da falta de informação da sociedade e da ausência de uma atuação positiva estatal, o registro do protetor solar como cosmético provoca “a concepção de que o preparado antissolar é uma substância ou tratamento supérfluo ou voltada ao embelezamento ou apenas aos que estejam expostos ao sol na estação do verão”.

Entretanto, a proposta de classificar o protetor solar como medicamento não é amplamente aceita e encontra oposição inclusive pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Associação Brasileira da Indústria de Higiene, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). Os argumentos contrários são o alto custo da nova classificação regulatória e o acesso restrito de comercialização.

Assim uma das propostas mais aceitas seria a manutenção da classificação cosmética, porém com fornecimento pelo SUS. A experiência já é realizada no Estado de São Paulo, sendo o protetor solar fornecido nos programas de assistência à saúde do SUS pela Fundação para o Remédio Popular - FURP, o laboratório farmacêutico oficial do Estado (LUCCHESI, 2009; apud DIAS 2010). Nesse sentido, outros laboratórios oficiais de produção de medicamentos poderiam passar a produzir protetores solares para distribuição nos serviços de saúde, segundo critérios epidemiológicos. Municípios como Itajaí (Santa Catarina), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), São Luís (Maranhão) e Vacaria (Rio Grande do Sul) já estabeleceram o fornecimento de protetor solar aos trabalhadores do serviço público que trabalham expostos ao sol (DIAS, 2010).

Diante das perspectivas da proposta de reforma política de acesso ao protetor solar ou ampliação do acesso sem a reclassificação do produto faz-se necessário buscar novos materiais ativos ou mesmo maior eficácia dos filtros já autorizados. Complementar e imprescindível também são as medidas educativas para a prevenção e o hábito do uso do protetor solar. Segundo estudos de Dias (2010) medidas de fotoproteção são praticadas de forma não habitual e sempre durante exposições intencionais ao sol, com prevalência de cuidados pelas mulheres, pouco associada à carcinogênese e com preocupação preponderante ao foto envelhecimento precoce. Nesse sentido, a conscientização da população e alterações de hábitos nos níveis individual e coletivo serão decisivos para garantir o direito à saúde e colaborar para a prevenção de lesões cutâneas.

#### **1.4. Filtros solares**

A definição clássica de protetor solar segundo Pathak (1962, apud SCHALKA, 2009) é de um produto destinado a bloquear o sol e a proteger ou abrigar células viáveis da pele contra os efeitos potencialmente danosos da radiação ultravioleta, como a queimadura solar e o câncer de pele. São substâncias de aplicação tópica em diferentes apresentações que tenham em sua formulação ingredientes capazes de reduzir ou interferir nos efeitos da radiação solar sobre a pele.

A eficácia de um protetor solar é avaliada através do Fator de Proteção Solar (FPS), um índice calculado como a razão numérica entre a DEM (Dose Erimatosa Mínima - menor quantidade de energia necessária para o surgimento de eritema) da pele protegida e da pele não protegida. A agência norte-americana FDA e o comitê que representa a Comunidade Europeia COLIPA desenvolveram metodologias para a determinação do FPS de filtros solares que se tornaram referência para diversos países, entre eles o Brasil. De acordo com a resolução RDC 237/2002 da Anvisa todo produto denominado protetor solar deve possuir estudos para comprovar sua eficácia fotoprotetora por meio de uma das duas metodologias internacionais e suas atualizações (SCHALKA, 2009).

Além da eficácia fotoprotetora, características físico-químicas como estabilidade ao calor e à luz solar permitindo proteção por várias horas, ausência de irritabilidade, sensibilidade e fototoxicidade também são importantes para os filtros solares. Atributos como resistência à água, ser insípido, inodoro, incolor e compatível com as demais substâncias da formulação cosmética aumentam a aceitação por parte da população (NOHYNEK et al., 2001; JOHNCOCK, 2000, apud SCHALKA, 2009).

#### 1.4.1 Classificação dos filtros solares

DIFFEY e colaboradores (1997) classificaram primariamente os filtros em orgânicos com efeito químico e filtros inorgânicos com efeito físico. São considerados efeitos físicos o processo de dispersão e reflexão da radiação sem que haja uma reação química. Já os filtros orgânicos atuam por absorção da radiação na faixa de UVA ou UVB e em geral são compostos de cadeias aromáticas.

Os filtros orgânicos são moléculas que atuam como cromóforos exógenos que absorvem o fóton de energia, mudam seu estado de excitação e ao retornar ao estado estável liberam energia em um comprimento de onda mais longo, em geral na faixa da luz do visível como fluorescência ou na faixa do infravermelho em forma de calor. Porém, estes compostos apresentam alto valor alergênico, além de reações de toxicidade e irritações de pele. Os agentes orgânicos mais utilizados são as benzofenonas, antranilato, avobenzona e ecamsule (REYES & VITALE, 2012 apud TOFOLLI, 2012).

As benzofenonas são um grupo de cetonas aromáticas largamente utilizadas e com amplo espectro de ação de cobertura dos raios UVA. Existem três Benzofenonas: Oxibenzona ou benzofenona-3, Sulisobenzona ou benzofenona-4 e Dioxibenzona. A Oxibenzona possui um perfil de absorção entre 270 e 350nm, abrangendo a radiação UVB e UVA. Este agente fotoprotetor apresenta alta alergenicidade, estando implicado em várias dermatites de contato e dermatites fotoalérgicas, além de ser pouco fotoestável (PALM and O'DONOGHUE, 2007, apud TOFOLLI, 2012). Os Dibenzoilmetanos ou dicetonas são idênticos às Benzofenonas, mas diferem pelas suas propriedades de tautomerismo *ceto-enol*, ou seja, capacidade de mudar livremente de uma forma isomérica para outra, mantendo o equilíbrio entre as formas (BAHIA, 2003 apud FLOR et al.,2007).

Outra classe de filtros orgânicos são os Antranilatos que possuem absorção máxima no comprimento de onda de 358nm. Os dois Antranilatos comercializados são o Homomentil-N-acetil-antranilato e o Meradimato, ambos são considerados compostos estáveis e seguros (BAHIA, 2003 apud FLOR et al.,2007). Já o composto Avobenzona é muito utilizado na União Europeia e foi aprovado pelo FDA como o primeiro agente orgânico efetivo contra os raios UVA-I, apresentando um perfil de absorção máximo entre os comprimentos de onda de 310 e 400nm.

O ácido p-aminobenzóico - PABA, primeiro filtro solar aprovado pela FDA, pertence à classe dos aminobenzoatos, é resistente à imersão em água e transpiração e apresenta pico de absorção máximo em 283nm (SAMBANDAN & RATNER, 2011). Entretanto, esta substância apresenta alta permeabilidade cutânea, capacidade de se ligar aos queratinócitos e gerar reações fotoalérgicas podendo estar relacionado à carcinogênese (SAMBANDAN & RATNER, 2011). Devido a estas limitações, a partir da década 80, o uso de PABA em filtros solares foi restringido.

Atualmente a legislação dos Estados Unidos através da FDA autoriza a utilização de 17 substâncias como filtros solares, enquanto no Brasil estão autorizados 38 insumos com esta finalidade e destes somente dois filtros são inorgânicos. Nesse sentido, são relevantes os trabalhos que investiguem formas de aumentar a eficácia dos filtros

inorgânicos existentes através de novos ativos ou por sinergia de funções diminuindo sua concentração no produto final.

Os filtros inorgânicos são partículas de óxidos metálicos que atuam por mecanismo óptico capazes de refletir e/ou dispersar a luz visível, a radiação UV e o infravermelho. São materiais semicondutores e atuam através do mecanismo de transição entre bandas de valência e de condução de sólido (ANTONIOU et al., 2008, apud SCHALKA, 2009).

Nos protetores inorgânicos, os processos de proteção solar envolvem tanto a absorção quanto o espalhamento da radiação apresentando inespecificidade quanto às radiações UVA e UVB, agindo como uma barreira física que não permite a passagem da radiação. Estes filtros são constituídos de partículas também denominadas de pigmentos inorgânicos, que quando incorporadas em uma formulação ficam suspensas. Na reflexão/dispersão, a luz incidente nas partículas inorgânicas é redirecionada, refletindo de volta ou se espalhando por diferentes caminhos. Este processo é responsável pela translucidez e opacidade das partículas de filtros inorgânicos aplicadas sobre a pele (RIBEIRO, 2006).

Os dois materiais inorgânicos usados e autorizados pelos órgãos regulamentadores mundiais incluindo o Brasil são o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e o óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ). Esses óxidos exibem grande absorção semicondutora da radiação UV, refletem e espalham a radiação na região do visível e infravermelho (SERPONE et al., 2007; DUNFORD et al., 1997; apud FLOR et al., 2007). Os filtros inorgânicos têm índices refrativos elevados:  $\text{ZnO}$  igual a 1,9 e  $\text{TiO}_2$  igual a 2,6; o que explica a aparência branca quando aplicado sobre a pele. Assim, produtos solares a base de filtros inorgânicos, apesar de serem muito eficientes em relação à proteção solar, podem ser cosmeticamente pouco aceitáveis e comedogênicos, devido à sua natureza opaca e oclusiva (SERPONE et al., 2007; DUNFORD et al., 1997; apud FLOR et al., 2007).

O óxido de zinco é um filtro UV de largo espectro, abrange predominantemente o espectro do UVA, nomeadamente o UVA-I, mas também é eficaz na série dos UVB, embora não seja tão seguro, como  $\text{TiO}_2$ . O óxido de titânio oferece proteção contra os

raios UVB e UVA-II, mas quase não possui cobertura de fotoproteção na região UVA-I (SERPONE et al., 2007; apud FLOR et al., 2007).

Quando utilizado em partículas de pequeno tamanho estes materiais têm tendência a agregar e aglomerar, resultando numa diminuição da sua eficácia. Para prevenir a coalescência das partículas estas podem ser revestidas com sílica ou dimeticona, com a consequente diminuição da formação de aglomerados e aumento da fotoestabilidade dos agentes inorgânicos, porém com custo final mais elevado (PALM & O'DONOGHUE, 2007, apud SCHALKA, 2009). O encapsulamento é considerado uma nova abordagem terapêutica, que tem se mostrado estável durante a manipulação e após a aplicação do produto na pele.

Outra manipulação que tem sido realizada nos filtros físicos é a utilização de óxido de ferro, que não é considerado um filtro solar, mas muitas vezes é adicionado às preparações cosméticas que contêm  $\text{TiO}_2$ , para melhorá-las. Este óxido tem a capacidade de mascarar a natureza opaca dos filtros inorgânicos, melhorando desta forma, a aceitação cosmética, além de ampliar a proteção aos raios UVA atuando sinergicamente com o  $\text{TiO}_2$ . (SERPONE, 2007; apud FLOR et al., 2007).

### **1.5. Fosfato de cálcio bifásico - BCP**

Uma mistura contendo  $\beta$ -fosfato tricálcio ( $\beta$ -TCP) e hidroxiapatita (HA) denomina-se fosfato de cálcio bifásico ou BCP (BATISTA, 2010). O BCP foi desenvolvido por pesquisadores que buscavam maneiras de viabilizar comercialmente produtos contendo hidroxiapatita para procedimentos médicos (LEGEROS, 1988; LABOUX et al., 2003; apud DACULSI, 2003). Segundo ELLIOTT (1994) a incorporação de  $\beta$ -fosfato tricálcio  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  à hidroxiapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  é feita durante a síntese. Como a hidroxiapatita apresenta estrutura monoclinica cristalina, com arranjos de íons  $\text{OH}^-$  tem bastante dificuldade de atingir a estequiometria, durante o processamento forma-se uma estrutura hexagonal com arranjo de íons  $\text{OH}^-$  alterados por impurezas e água formando a fase secundária  $\beta$ -TCP.

Diversos testes já foram realizados com hidroxiapatita e  $\beta$ -fosfato tricálcio comprovando que esses materiais sozinhos ou misturados não apresentam toxicidade e são altamente biocompatíveis (LIMA, 2006, apud BATISTA, 2010). Fosfato de cálcio bifásico está presente na fase mineral dos ossos e dentes sendo extensivamente utilizado como biomaterial nas mais diversas aplicações, dentre elas médica e ortopédica (AHN et al., 2001; LYNCH et al., 1999, apud BATISTA, 2010). Entretanto, há poucos relatos na literatura de trabalhos que utilizaram BCP em filtros solares, assim, sua estrutura, biocompatibilidade e propriedades ópticas são bons indicativos para sua utilização em bloqueadores solares, isolado ou conjuntamente a outras substâncias.

### **1.6. Dióxido de Titânio - Anatásio**

O titânio foi descoberto em 1791 no mineral ilmenita ( $\text{FeTiO}_3$ ), por Willian J.Gregor recebendo esta denominação em 1794 ao determinar a amostra na forma rutilo ( $\text{TiO}_2$ ) e assim nomeado de Titãs (mitologia grega). É encontrado como constituinte de rochas ígneas e sedimentos derivados destas. Os principais minerais constituídos por titânio são dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ), sob as formas anatásio, rutilo e brookita; ilmenita ( $\text{FeTiO}_3$ ); perovkita ( $\text{CaTiO}_3$ ); titanita ( $\text{CaTiSiO}_5$ ).

Segundo o Departamento Nacional de Produção Mineral - DNPM sua característica inerte a álcalis e ácidos, resistência e força permite ser utilizado em várias ligas. Ele é o nono elemento de maior abundância na Terra, litófilo e tem uma forte afinidade pelo oxigênio, assim a maior parte encontrada está na forma de óxido. Os principais depósitos mundiais de titânio estão localizados na Noruega, Austrália, Canadá, Estados Unidos, Índia e China (ilmenita) e no Brasil sob a forma anatásio (DNPM, 2001). A fase anatásio tem no Brasil reservas, avaliadas em torno de 440 milhões de toneladas. As reservas estão localizadas nos municípios de Patrocínio e Catalão tem como titular a Vale S.A que desenvolve trabalhos nesta área desde 1972.

O dióxido de titânio é um semicondutor com o *gap* de energia na região do ultravioleta, aproximadamente 3,4eV para a fase anatase, que justifica sua transparência. Por absorver fortemente nesta região este é bastante utilizado na

fabricação de cosméticos. Essa propriedade, em conjunto com partículas medindo aproximadamente metade do tamanho do comprimento de onda a ser espalhado faz com que mais de 95% da luz visível incidente nesse material seja refletida (RIBEIRO, 2006). Além disso, as fases rutilo e anatásio do óxido de titânio possuem baixo potencial alergênico, podendo ser especialmente importantes para formulações de produtos infantis, para uso diário e para indivíduos com peles sensíveis (RIBEIRO, 2006).

A forma rutilo é um mineral escasso e apresenta-se nas cores vermelho e castanho avermelhado, cristaliza-se no sistema tetragonal, tem brilho adamantino a submetálico, dureza 6,00 a 6,50, massa específica 4,18 a 4,25 g/cm, é translúcido podendo ser transparente (DNPM, 2001). A forma anatásio, também conhecido como octaedrita, também se cristaliza no sistema tetragonal, apresenta coloração castanho no estado natural, massa específica 3,9 g/cm, dureza de 5,5 a 6,0 e brilho adamantino (DNPM, 2001). Esta fase apresenta comprimento de onda de absorção máximo em 365nm e sua formação é favorecida abaixo de 600°C, o que explica sua grande área superficial. A forma rutilo é a estrutura cristalina mais fotoestável e possui um índice de refração maior que o anatase - motivos pelos quais é o mais usado em formulações fotoprotetoras, porém, seu custo é cerca de 20 vezes mais elevado (RIBEIRO, 2006). Por este motivo, neste trabalho utilizou-se o óxido de titânio na forma anatásio.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Produzir e caracterizar um insumo formado pela associação de duas biocerâmicas: fosfato de cálcio bifásico (BCP) e dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$  na forma alotrópica do anatásio) para possível aplicação em filtros solares.

### **2.2. Objetivos específicos**

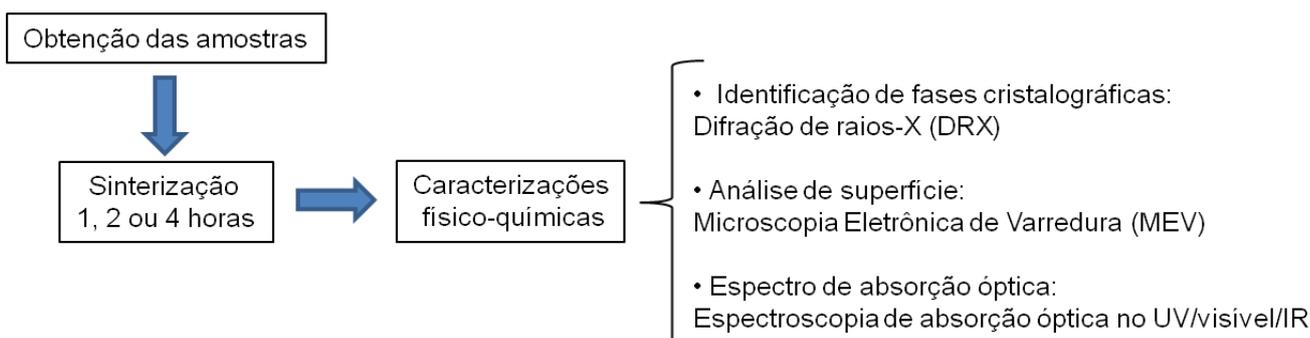
- Caracterizar a composição de fases e a topografia superficial por meio das técnicas de Difração de Raios X (DRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV/EDS) das matérias-primas fosfato de cálcio bifásico (BCP) e dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ , anatásio);
- Produzir misturas BCP/ $\text{TiO}_2$  na proporção de 50:50, em proporções mássicas, sem tratamento térmico e com tratamento térmico a  $1.050^{\circ}\text{C}$  por 1, 2 e 4 horas;
- Caracterizar a composição das fases e a topografia superficial empregando as técnicas de DRX das quatro misturas BCP/ $\text{TiO}_2$  e MEV/EDS da mistura sem tratamento térmico e sinterizada por 02 horas de BCP/ $\text{TiO}_2$ ;
- Analisar a atividade óptica na região do UV/visível/IR empregando a técnica de espectroscopia na região do ultravioleta/visível (UV-VIS) das matérias-primas puras e das quatro misturas de BCP/ $\text{TiO}_2$ .

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Delineamento experimental

O delineamento experimental adotado neste trabalho encontra-se resumidamente representado na figura 4. A obtenção das amostras e os ensaios de caracterização físico-química serão descritos detalhadamente nas seções seguintes.

**Figura 4 – Representação esquemática do delineamento experimental**



#### 3.2. Obtenção e processamento das amostras

Os materiais utilizados neste trabalho foram o pó de BCP (70% hidroxiapatita e 30%  $\beta$ -fosfato tricálcico) fornecido pela empresa Inside Materiais Avançados Ltda., e o pó de óxido de titânio fornecido pela Hustmann (Itália) através da importadora Vogler apresentando pureza declarada de  $\geq 99\%$ .

Para preparar as amostras os pós foram pesados em separado sendo 5 gramas de cada material BCP e  $\text{TiO}_2$ . Esse processo foi repetido até a obtenção de 40 sub-lotes, de cada material ou seja, até um total de 200 gramas de cada material. Oito amostras de BCP e  $\text{TiO}_2$  foram utilizadas para realizar os ensaios de caracterização DRX, MEV e UV-VIS das matérias-primas puras. Para realização da análise óptica UV-VIS, 02

amostras de cada material foram prensadas em forma de disco, 06 amostras permaneceram na forma de pó para a caracterização por DRX e MEV. O material restante 32 sub-lotes de cada material foram misturados manualmente na proporção de 50% de BCP e 50% de  $\text{TiO}_2$  por cerca de uma hora a temperatura ambiente em gral cerâmico até a completa homogeneização. A mistura BCP/ $\text{TiO}_2$  obtida foi submetida ao tratamento térmico (sinterização) a  $1050^\circ\text{C}$ , por 1, 2 ou 4 horas composto de 8 sub-lotes de 10 gramas para cada processo térmico totalizando 24 sub-lotes, os demais 8 sub-lotes de mistura não foram submetidos a tratamento térmico. Parte deste material, 02 sub-lotes de cada processo térmico (sem sinterização, 1 hora/ $1050^\circ\text{C}$ , 2 horas/ $1050^\circ\text{C}$ , 4 horas/ $1050^\circ\text{C}$ ) foram prensados em forma de disco para realização de análise óptica UV-VIS. O ensaio de caracterização por DRX para a mistura submetida aos 04 processos foi realizado utilizando 02 amostras de cada em forma de pó. Para analisar a topografia por MEV foram utilizadas somente a mistura sem tratamento térmico e sinterizada por 02 horas.

### **3.3. Caracterizações físico-químicas**

#### **3.3.1. Difração de Raios-X**

A identificação das fases cristalográficas das matérias-primas e das quatro misturas de BCP/ $\text{TiO}_2$  foi realizada empregando a técnica de difração de raios X (DRX), utilizando um difratômetro Shimadzu XRD 7000, operado em uma potência de 40kV / 30mA com tubo de cobre ( $\lambda\text{K}\alpha$ ) e ângulo de varredura em um intervalo em  $2\theta$ : 10,0 a 60,0 graus. Ao analisar os intervalos de 30,0 a 40,0 graus em  $2\theta$  nas misturas buscou-se identificar as fases presentes. As amostras foram analisadas no modo de varredura contínua com velocidade de  $1^\circ/\text{min}$  com passos de  $0,02^\circ$  à temperatura de  $23^\circ\text{C}$ . As análises foram realizadas no Laboratório de Caracterização, Departamento de Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG).

### **3.3.2 . Microscopia eletrônica de varredura**

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi utilizada com a finalidade de se visualizar a topografia das amostras e possíveis modificações na superfície da estrutura. O ensaio foi realizado em um microscópio eletrônico de varredura acoplado à espectrometria de energia dispersiva de raios X (EDS) da marca Shimadzu, modelo Superscan SSX-550. As análises foram realizadas no Laboratório de Caracterização e no Departamento de Transportes, ambos pertencentes ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG).

### **3.3.3 Espectroscopia de absorção óptica na região ultravioleta/visível**

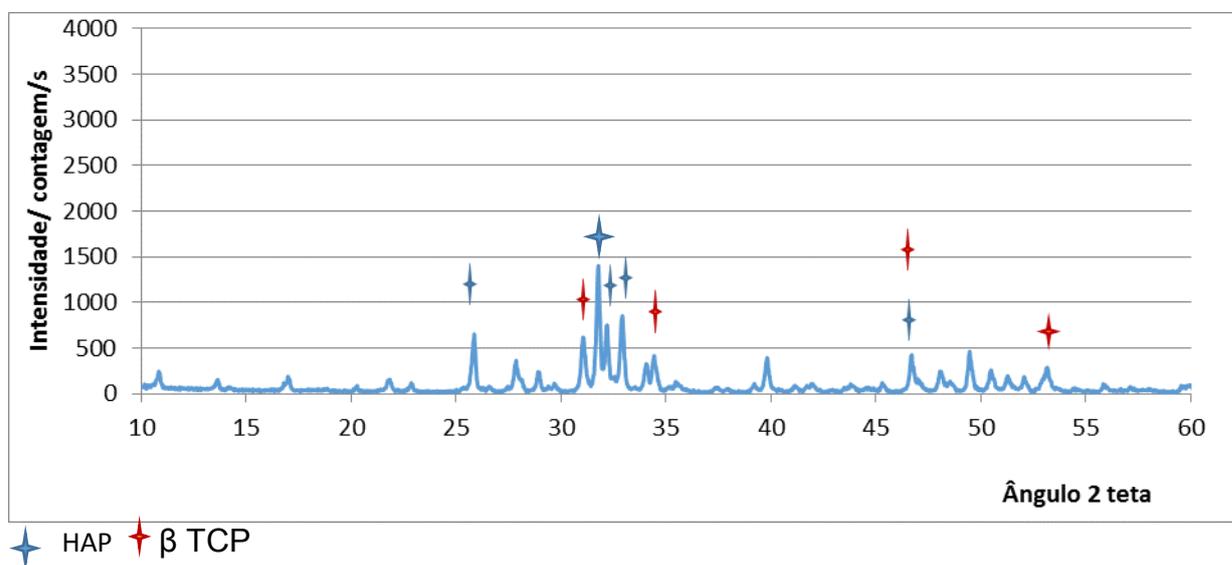
Para verificar se as amostras apresentavam atividade óptica de absorção junto a região de interesse, tendo em vista a aplicação potencial como princípio ativo em filtros solares, foi empregada a técnica de Espectroscopia de absorção óptica na região do ultravioleta/visível. Esta técnica utiliza fótons na faixa do ultravioleta próximo (UV:  $200 < \lambda < 380-400$  nm), do visível (Vis:  $380-400 \text{ nm} < \lambda < 700-800$  nm), e do infravermelho próximo (NIR, do inglês, near infrared: 800 nm). As amostras foram analisadas no espectrofotômetro de absorção óptica na região do ultravioleta/visível Shimadzu UV-2401 PC do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN). Os espectros foram registrados em modo absorbância, utilizando o acessório de esfera de integração, na faixa de 200-800nm, e técnica de reflectância difusa. Como referência (controle) foi utilizado o sulfato de bário ( $\text{BaSO}_4$ ).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Difração de Raios-X (DRX)

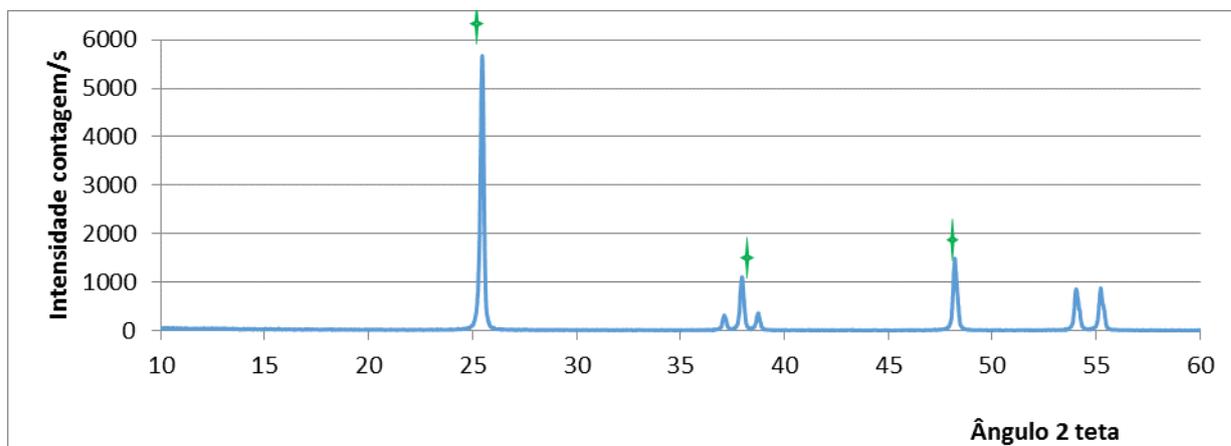
A técnica de difração de raios X foi utilizada na caracterização dos materiais de partida e nas quatro misturas de BCP/TiO<sub>2</sub> (anatásio) para a identificação das fases existentes por meio da comparação dos difratogramas obtidos com o banco de dados da Acta Crystallographica. A difração de raios X é uma das mais importantes técnicas para a caracterização de materiais. Na figura 5, o difratograma de BCP apresenta os picos característicos da hidroxiapatita e do  $\beta$ -TCP, indicados por estrelas, confirmando ser a matéria-prima sem contaminantes quando comparados a ficha catalográfica Acta Crystallographica B25 (1969) 1534-1543.

**Figura 5: Difratograma de fosfato de cálcio bifásico (BCP)**



Na análise de fases cristalográficas da matéria-prima de dióxido de titânio observa-se os picos de difração característicos essencialmente à formação de fase única e cristalina de anatase picos: 25,33°; 37,82° e 48,08° indicado pelas estrelas verdes comparados a ficha Acta Crystallographica B47 (1991) 462-468 ,0019093 (Figura 6).

**Figura 06: Difratoograma de dióxido de titânio fase anatase**



★ TiO<sub>2</sub>

A partir dos dados iniciais de caracterização das cerâmicas puras (Figuras 5 e 6) foram analisados os espectros de difração de raios X da mistura de BCP/TiO<sub>2</sub> produzida sem tratamento térmico e sinterizadas por 1, 2 e 4 horas.

Como era esperado a mistura mecânica não apresentou nenhuma fase distinta as encontradas pelos picos característicos de cada cerâmica distinta. Na tabela 01 são apresentados os ângulos 2θ característicos conforme ficha cristalográfica das cerâmicas puras conforme Acta Crystallographica B25 (1969) 1534-1543 B47 (1991) 462-468 ,0019093 e os mesmos foram utilizados para caracterização por DRX.

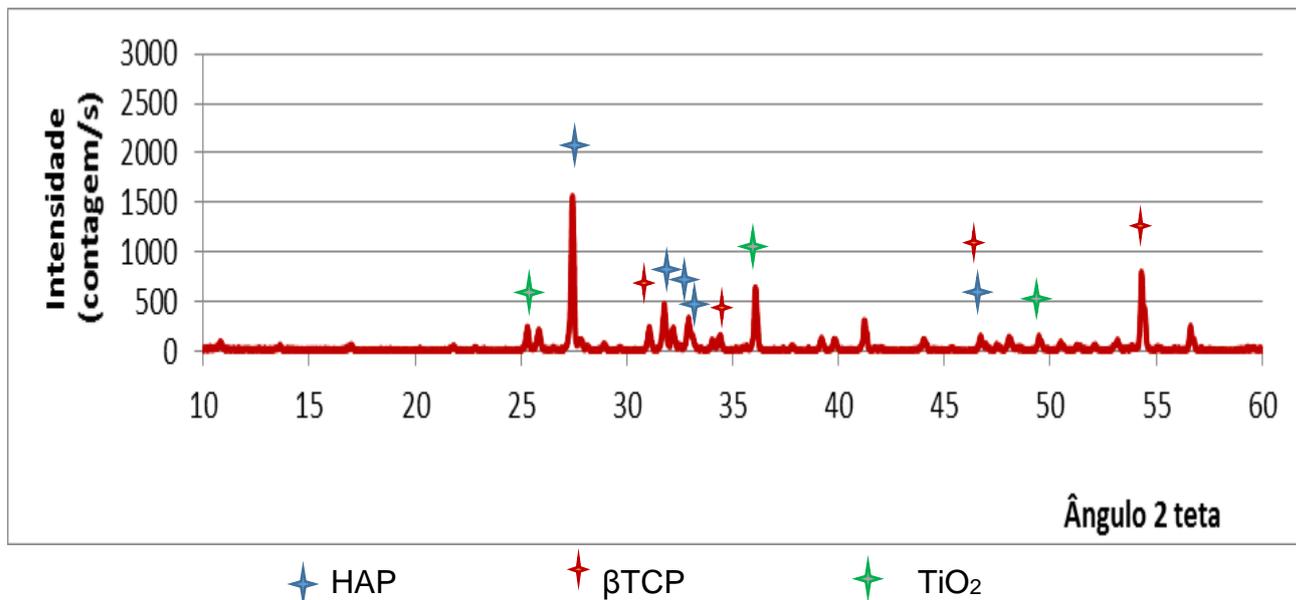
**Tabela 01: Picos característicos das fases (θ: 2teta/ I: intensidade)**

HÁP (θ/I)	β-TCP (θ/I)	TiO <sub>2</sub> (θ/I)
25,90° / 34,66	30,99° / 86,24	25,33° / 100,00
31,79° / 69,55	34,17° / 100,0	37,82° / 20,47
32,22° / 48,69	46,79° / 44,08	48,08° / 28,85
32,92° / 61,25	53,02° / 25,14	
46,73° / 30,72		

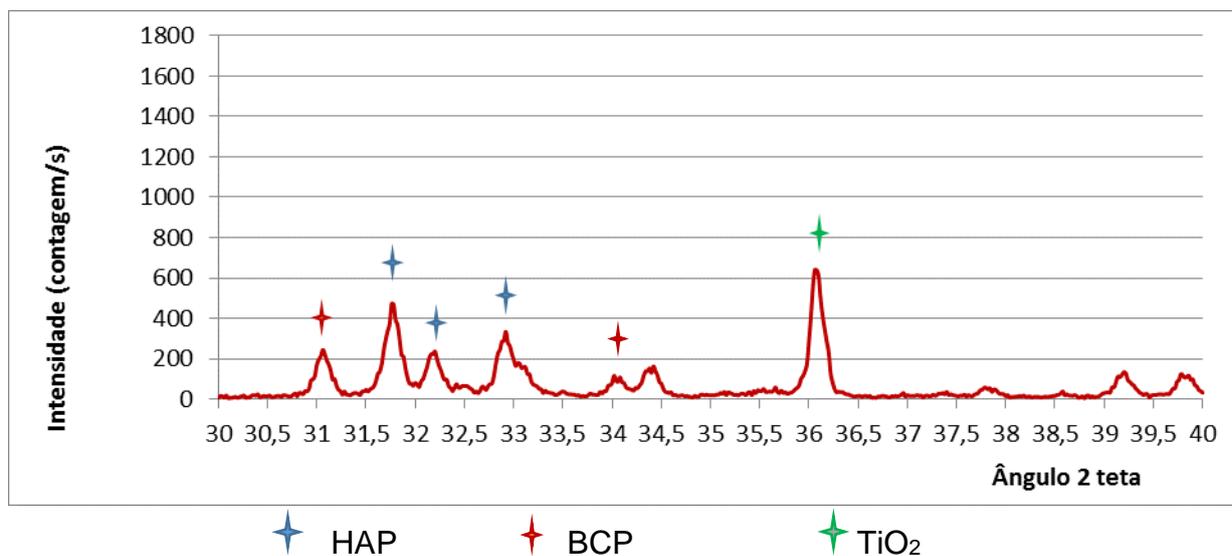
Na Figura 07 observa-se o difratograma da mistura sem sinterização, a presença dos picos característicos do dióxido de titânio (estrela verde) e BCP (HAP: estrela azul, β-TCP: vermelha). Na figura 08 encontra-se representado o perfil de difração de raios X

da mesma mistura sem sinterizar, foi observado a ausência de novas fases no intervalo de 30 a 40°.

**Figura 07: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sem sinterizar**

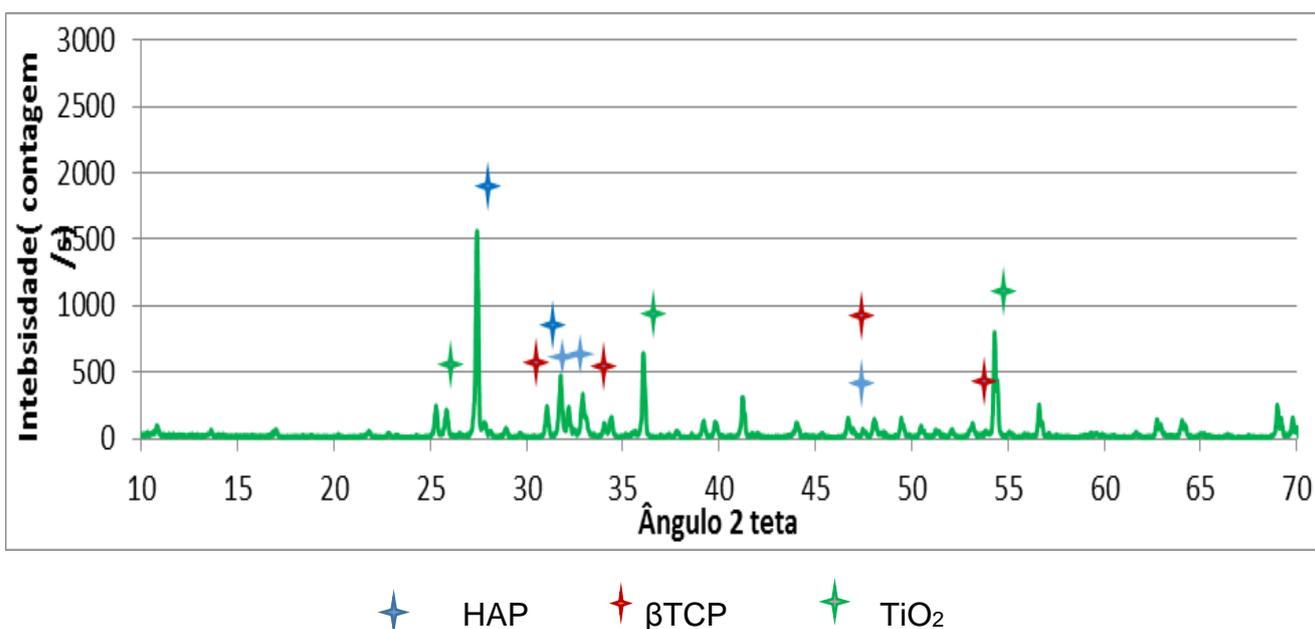


**Figura 08- Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sem sinterizar  
(intervalo de 30 a 40°)**

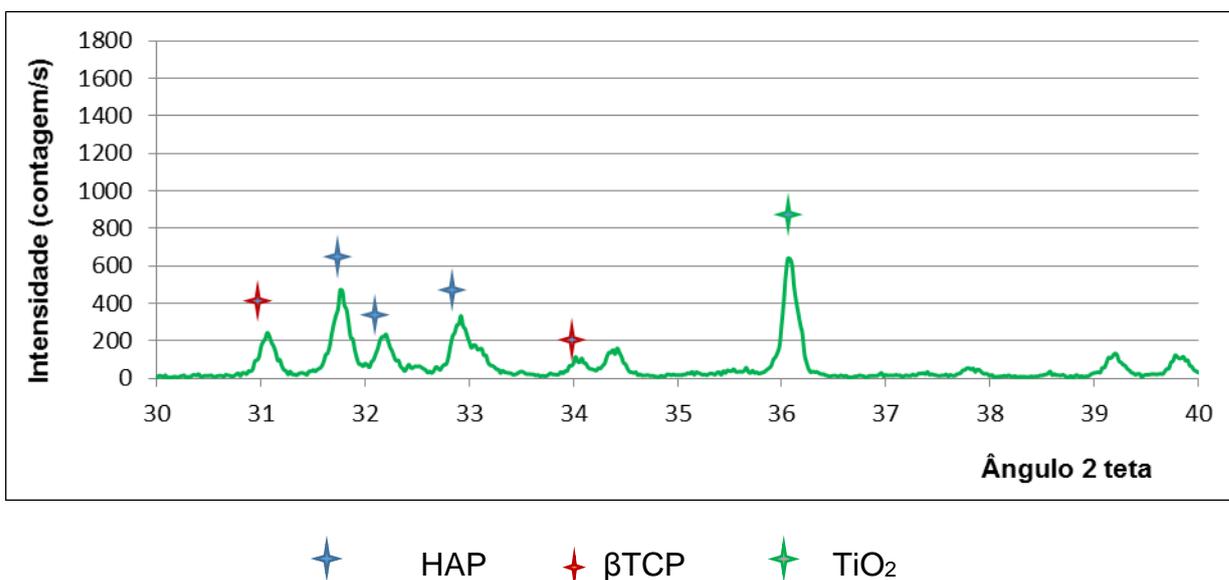


O perfil das fases cristalográficas obtidas através da técnica de difração de raios X da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 01 hora é apresentado nas figuras 09 e 10. Observa-se discreta modificação da fase majoritária Hidroxiapatita (azuis) em  $\beta$ -TCP indicado pelas estrelas vermelhas e manutenção dos picos característicos de dióxido de titânio em verde. Não há formação de uma nova fase, conforme evidenciado no intervalo de 30 a 40° na figura 10.

**Figura 09: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 1 hora**

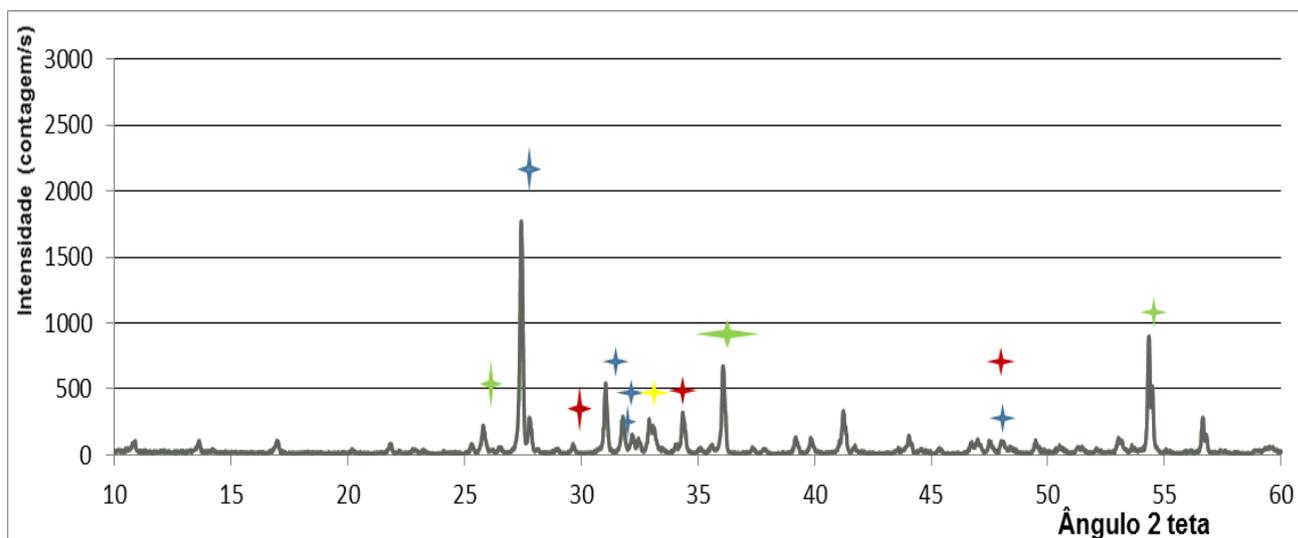


**Figura 10: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 1 hora  
(intervalo 30 a 40°)**



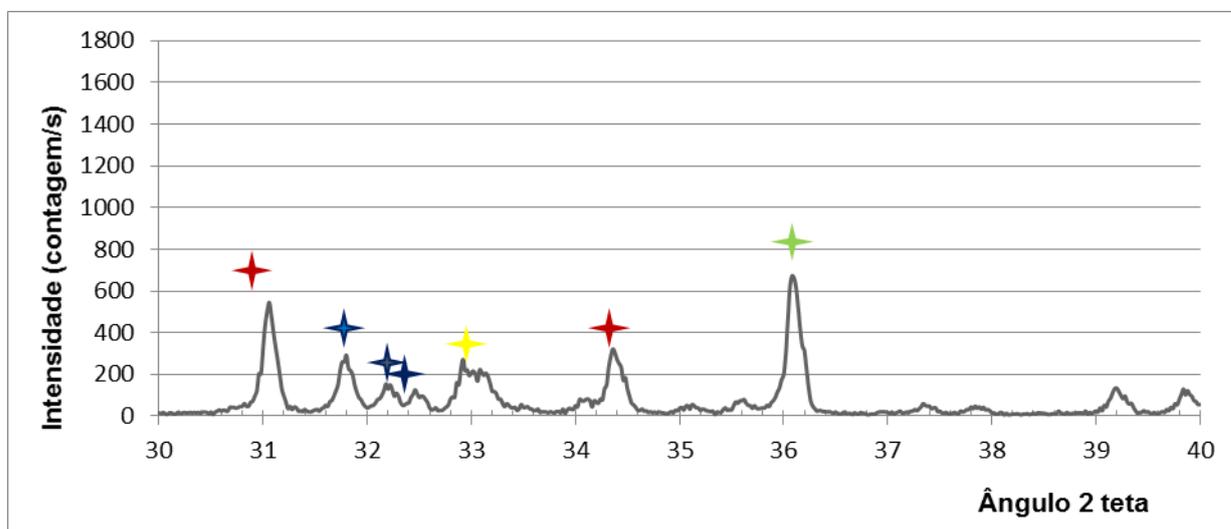
Após a sinterização durante 02 horas, na mistura 50% BCP/50% TiO<sub>2</sub>, foi observado o aumento da fase  $\beta$ -TCP (34,17°) e a redução da fase Hidroxiapatita (25,90°), conforme figura 11. Ao se analisar a difração de raios X desta mistura no intervalo de 30 a 40° (figura 12) nota-se a formação de uma nova fase identificada como sendo o titanato de cálcio (CaTiO<sub>3</sub>) e indicado pela estrela amarela apresentando os picos de difração, o que indica a presença de ordem estrutural da ficha ICDD nº 42-423, pico característico 33° (intensidade difratada relativa a 100%).

**Figura 11: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 2 horas**



★ HAP    ★  $\beta$ TCP    ★ TiO<sub>2</sub>    ★ CaTiO<sub>3</sub>

**Figura 12: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 2 horas  
(intervalo 30 a 40°)**

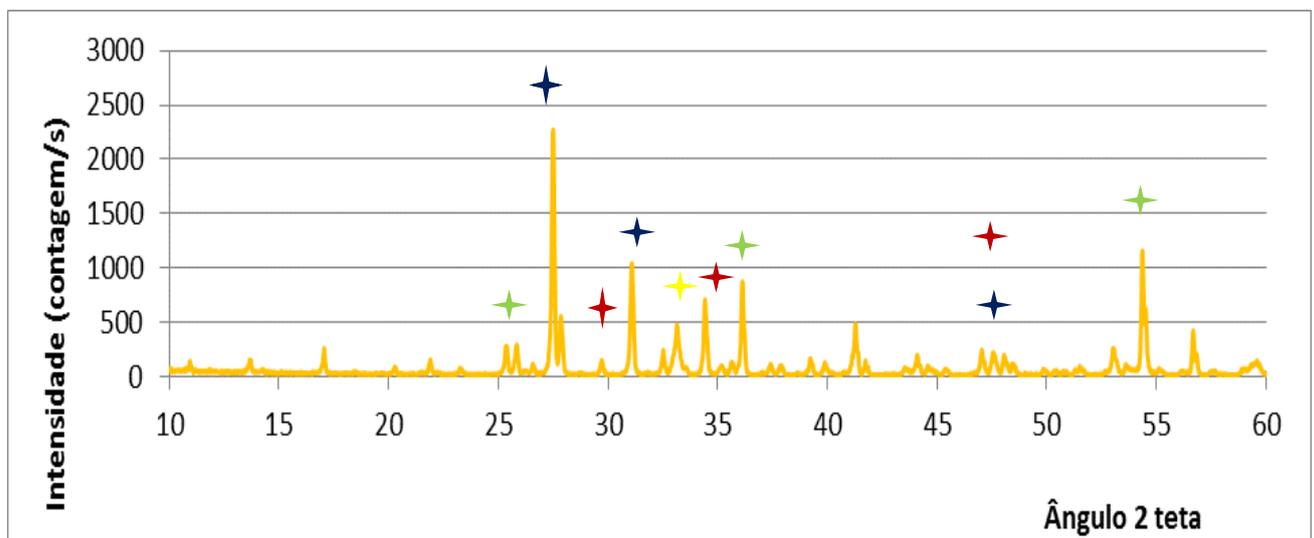


★ HAP    ★  $\beta$ TCP    ★ TiO<sub>2</sub>    ★ CaTiO<sub>3</sub>

Foi observado nos perfis de difração de raios X, figuras 13 e 14, após 4 horas de sinterização da mistura BCP/TiO<sub>2</sub>, que a transformação de HA em  $\beta$ -TCP é mais expressiva (34,17<sup>o</sup>). Além disso, foi observado um aumento considerável da fase de titanato de cálcio conforme indicado pela na figura 14.

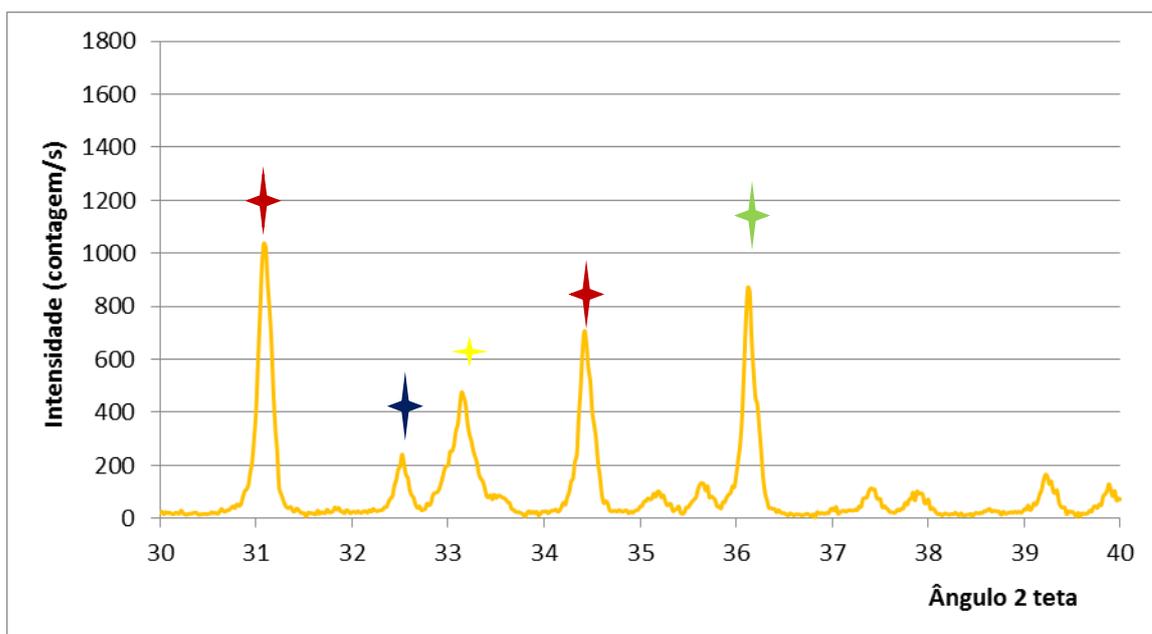
Estudos de Weng e colaboradores (1994 apud Mendes Filho, 2006) apresentam dados semelhantes relacionados à temperatura de sinterização. Neste estudo, após sinterizar uma mistura de hidroxiapatita com dióxido de titânio a uma temperatura de 1.000<sup>o</sup>C por um período de 24 horas, foram obtidas as fases titanato de cálcio (CaTiO<sub>3</sub>) e  $\beta$ -TCP. Segundo Oliveira (2004), o dióxido de titânio auxilia na decomposição da hidroxiapatita em temperaturas mais baixas, a qual pode cair para temperaturas de 1.050<sup>o</sup> C a 750<sup>o</sup> C, assim a transformação de HA em  $\beta$ -TCP observado pela sinterização por 04 horas a temperatura mais baixa ocorreu devido a presença de dióxido de titânio.

**Figura 13: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 4 horas**



HAP ★  $\beta$ TCP ★ TiO<sub>2</sub> ★ CaTiO<sub>3</sub> ★

**Figura 14: Difratoograma da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 4 horas  
(intervalo 30 a 40°) – formação de titanato de cálcio**

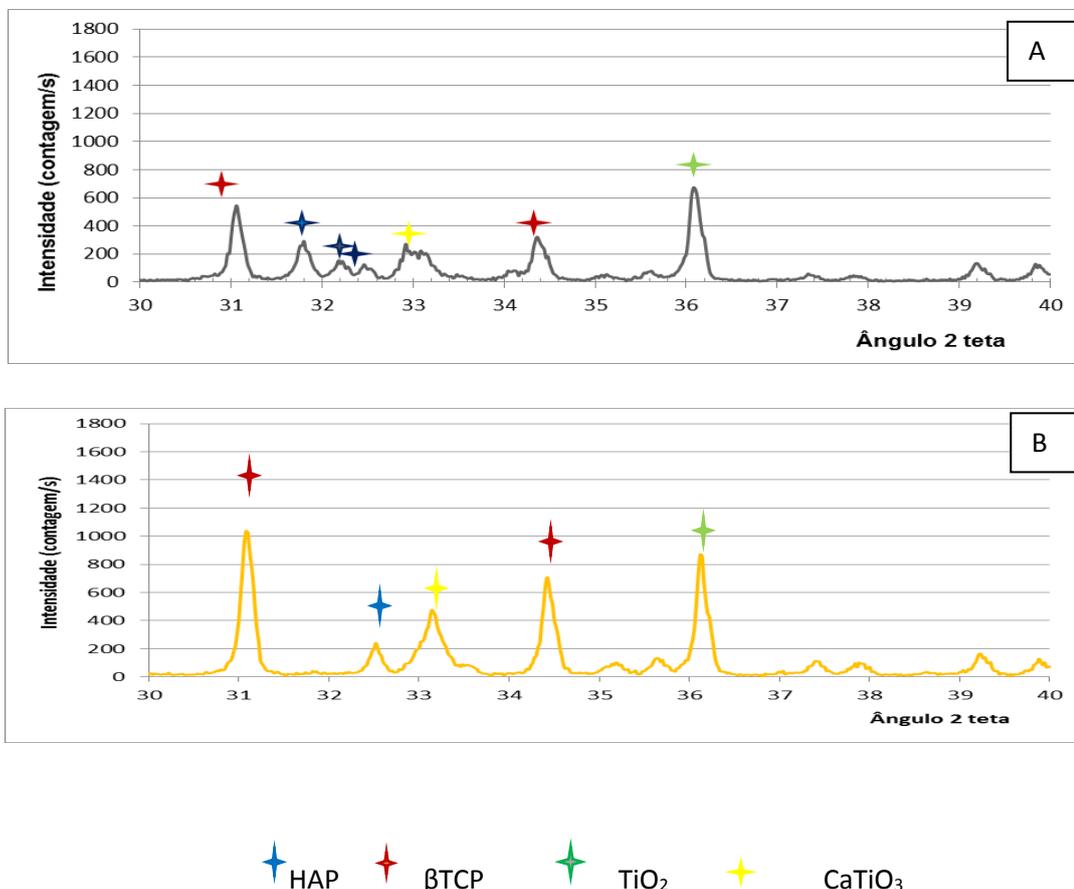


HAP  βTCP  TiO<sub>2</sub>  CaTiO<sub>3</sub> 

Quando comparados os difratogramas das misturas sinterizadas por 2 e 4 horas (figura 15) observa-se maior intensidade da transformação da fase hidroxiapatita em β-TCP no período de 4 horas (picos identificados nos gráficos por estrela vermelha) e presença acentuada de titanato de cálcio (pico identificado nos gráficos pela estrela amarela).

Assim, é possível comprovar que houve formação de uma nova fase após o tratamento térmico a 1050°C para o tempo de sinterização por 2 horas, com diminuição do percentual de hidroxiapatita e elevação do percentual de β-TCP, além da formação de titanato de cálcio.

**Figura 15: Difratogramas comparativos das misturas BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizadas por 2 (painel A) e 4 horas (painel B) -intervalo 30 a 40**

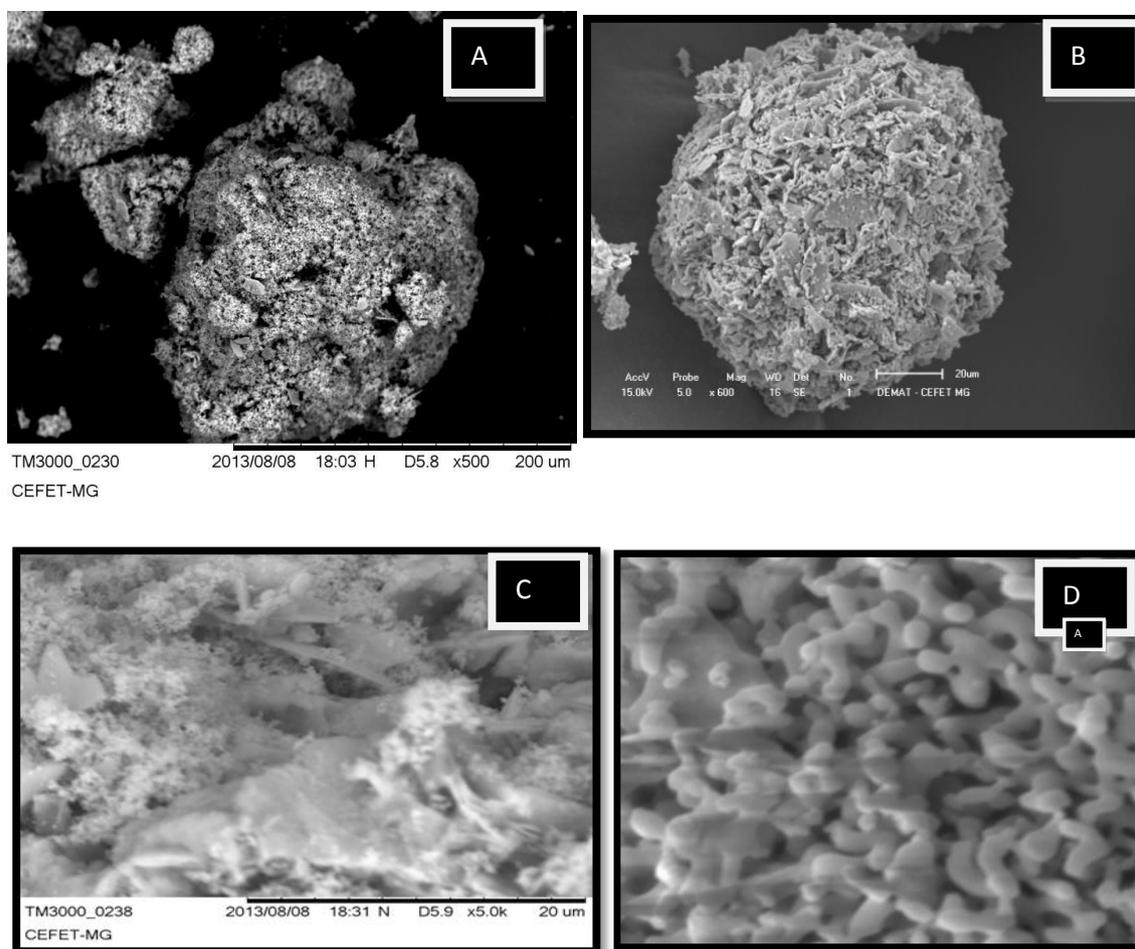


#### 4.2. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise da topografia de superfície das matérias-primas BCP e TiO<sub>2</sub> e das misturas sem sinterizar e tratadas por 02 horas foi realizada empregando a técnica de microscopia eletrônica de varredura. Na figura 16 pode-se observar que as amostras puras de BCP e TiO<sub>2</sub>, painéis A e B, respectivamente, apresentam superfícies irregulares. A mistura sem sinterizar (Painel C) mantém as superfícies irregulares características das matérias-primas empregadas, na imagem observam-se as espículas de BCP rodeadas por dióxido de titânio. Após o tratamento térmico de 2 horas (Painel D) a superfície apresenta-se mais suave e uniforme, com um arredondamento das espículas anteriormente observadas. Esses resultados são corroborados por Wang e colaboradores (2014) ao descreverem que cerâmicas de fosfato de cálcio sinterizadas a 1.000°C por 2 horas apresentaram topografia de superfície semelhante à encontrada no painel D. Neste artigo observou-se que em

temperaturas e tempos de sinterização mais altos promovem aumento da suavidade das superfícies. Além disso, estudos posteriores podem se utilizar desta técnica para inferir sobre tamanho de partículas e grau de aglomeração, características importantes para um eficiente filtro solar.

**Figura 16: Microscopia eletrônica de varredura das matérias-primas e misturas de BCP/TiO<sub>2</sub>**



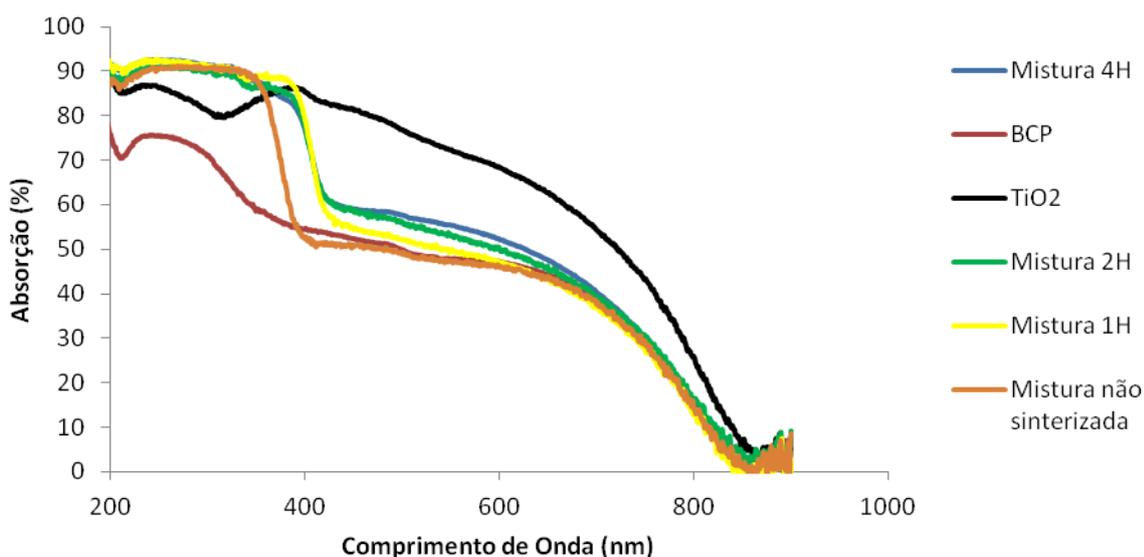
Painel A : Dióxido de titânio puro (aumento de 500X) Painel B: BCP puro (aumento de 600X) Painel C: Mistura sem sinterizar (aumento de 5000x) Departamento de transportes CEFET MG Painel D: Mistura sinterizada por 2 horas, (aumento de 5000x) DEMAT CEFET MG

### 4.3. Espectroscopia de absorção óptica no ultravioleta/visível

Para verificar o perfil ótico das misturas na faixa do UV/Vis/IR e examinar se a transformação de fase hidroxiapatita em  $\beta$ -TCP e a formação de titanato de cálcio irá influenciar no efeito protetivo foi realizada medidas empregando a técnica de espectroscopia de absorção óptica na região UV/VIS.

O espectro de absorção óptica das matérias-primas e das misturas BCP/TiO<sub>2</sub> não sinterizada e sinterizada por diferentes tempos é apresentado na figura 17. Como pode ser observado, o dióxido de titânio puro, um material cerâmico largamente utilizado como filtro físico, apresenta porcentagem de absorção em torno de 85% na região de 200 a 400nm que corresponde a região do ultravioleta, além de absorver também na faixa do visível. Já o BCP puro apresenta menor absorção óptica em todas as regiões do espectro analisadas.

**Figura 17: Espectroscopia de absorção óptica no ultravioleta/visível das matérias-primas e misturas de BCP/TiO<sub>2</sub>**



Entretanto, quando se faz a simples mistura na proporção de 50% de BCP e 50% de TiO<sub>2</sub> observa-se uma melhora expressiva de absorção na região do ultravioleta, com

uma porcentagem de absorção de cerca de 90%, sendo esta maior que a do dióxido de titânio. Porém, a porcentagem de absorção da mistura não sinterizada na região do visível se mantém e é semelhante ao BCP. De maneira intrigante, as misturas de BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizadas a 1050°C em diferentes tempos apresentam um perfil de absorção na região do ultravioleta semelhante à mistura não sinterizada. Deste modo, a formação de uma nova fase identificada como titanato de cálcio, não melhora significativamente a absorção na região do ultravioleta, mas desloca a curva para a direita melhorando a absorção na região do visível. Essas características ópticas provavelmente se devem, pelo menos em parte, à presença de CaTiO<sub>3</sub>, e indicam que a mistura BCP/TiO<sub>2</sub> sinterizada por 4 horas pode ser um candidato promissor para utilização em filtros solares, pois apresenta excelente absorção na região do ultravioleta. A alta absorção na região do visível pode induzir a um efeito colorido, visualmente indesejável para um filtro solar, mas que pode ser interessante em outros produtos cosméticos com filtro solar, tais como maquiagem (batons, bases e pós).

É interessante notar que as misturas obtidas neste trabalho entre a TiO<sub>2</sub> e o BCP, apresentam uma absorção na região do ultravioleta maior que o dióxido de titânio puro. Desta forma, é possível supor que um filtro solar contendo essa mistura poderia ser igualmente ou mais eficaz que os filtros físicos existentes, porém, com menor concentração de dióxido de titânio. Esta característica é importante por que TiO<sub>2</sub> apresenta atividade fotocatalítica e pode gerar radicais livres em concentrações elevadas, o que levou a Anvisa em 2006 a limitar sua concentração nas formulações em 25%. Além disso, essa mistura poderia minimizar inconvenientes como formação de película branca sobre a pele, já que ocorreu aumento da absorção na região do visível.

Em resumo pode-se vislumbrar, ao menos de modo preliminar, que a mistura contendo 50% de BCP e 50% de TiO<sub>2</sub> sinterizada por 4 horas a 1050°C é um candidato promissor para a utilização em filtros solares físicos devido a alta biocompatibilidade e porcentagem de absorção na região ultravioleta e visível do espectro solar. Além disso, outros estudos devem ser realizados para compreender os efeitos da transformação de fases e surgimento de titanato de cálcio após 4 horas de sinterização no perfil de absorção observado.

## 5 CONCLUSÕES

Foram caracterizados físico-quimicamente pelas técnicas de DRX, MEV/EDS, UV/Vis, o BCP e o  $\text{TiO}_2$ , os resultados indicam que o BCP tratar-se de um conjugado de hidroxiapatita e  $\beta$ -TCP e o dióxido de titânio tratar-se da fase anatásio sem traços da fase rutilo. A topografia apresentada pelo MEV de ambas as cerâmicas apresenta-se irregular.

Pela técnica de difração de raios X a mistura mecânica não sinterizada e a amostra sinterizada a  $1050^\circ\text{C}$  por 1 não apresentaram formação de uma nova fase.

As misturas sinterizadas a  $1050^\circ\text{C}$  por 2 e 4 horas apresentaram a formação do titanato de cálcio ( $\text{CaTiO}_3$ ) através da DRX utilizando a ficha ICDD nº 42–423, pico característico  $33^\circ$  (intensidade difratada relativa a 100%). Juntamente com o aparecimento desta nova fase houve mudanças significativa do BCP (intensidade difratada relativa a 100%=  $34,17^\circ$ ) com transformação da HAP em  $\beta$ -TCP verificado pelo DRX.

A simples mistura apresentou melhora significativa quanto a absorção na região do ultravioleta quando comparada as matérias – primas isoladas e semelhante ao BCP na região do visível. Em comparação as misturas sinterizadas e formação de fases não alterou a porcentagem de absorção na região do UV o que indica que o processo de tratamento térmico não seria necessário para este fim.

Este pó biocerâmico obtido a partir de simples mistura sem tratamento térmico se mostrou com elevado potencial para utilizações em formulações para filtros solares.

Pela análise da atividade óptica da mistura não sinterizada na região do UV/visível recomendaria possível utilização como enhancer em protetores solares sem alterar a eficácia do efeito bloqueador nem aumentar a quantidade de dióxido de titânio utilizado em especial em produtos cosméticos coloridos.

## 6. SUGESTÃO DE TRABALHOS FUTUROS

Como possibilidade de trabalhos futuros, pode-se sugerir:

- ✓ Produção de BCP/TiO<sub>2</sub> em outras proporções e avaliação desta alteração nas propriedades físico-químicas do composto;
- ✓ Verificação da influência de diferentes tratamentos térmicos em relação ao tempo e à temperatura nas propriedades físico-químicas do composto
- ✓ Produção do CaTiO<sub>3</sub> e estudo isolado desta fase para avaliação dos efeitos desta na absorção óptica na região UV-VIS bem como na topografia dos materiais;
- ✓ Incorporação da mistura BCP/TiO<sub>2</sub> em formulação cosmética para verificar possíveis incompatibilidade entre as substâncias e melhoria nos processos de dispersões do ativo;

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Disponível em >Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil, acesso em 05/02/2013
- AmericanMineralogist. Disponível em <http://rruff.geo.arizona.edu/AMS/amcsd.php> acesso em 20 de julho de 2014.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. 2002. Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos, Resolução RDC 237. acesso 28 junho 2013. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public>
- ARAUJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, v. 4, n. 11, p. 1-7, 2008.
- BATISTA, T.S. Desenvolvimento de nanomateriais absorvedores no ultravioleta para aplicação em filtros solares, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, abril/2010
- BORSATO, Fabiane Gorni; Nunes, Elisabete de Fátima Pólo de Almeida. Neoplasia de pele não melanoma: um agravo relacionado ao trabalho *Ciênc. cuid. saúde* ; 8(4):600-606, out.-dez. 2009. graf.
- Cancerestimate2008inBrazil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/> acesso em 04 de março de 2013
- CancerResearchUK, 2008. SkinCancer. Disponível em: <http://info.cancerresearchuk.org/healthyliving/sunsmart/skincancer/> (acesso em 22 dezembro de 2012).
- COSTABILE, J. A. Um novo conceito de absorvedores solares resistentes à água. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, v. 1, p. 49-52, 1989.
- CHORILLI, M.; UDO, M.S.; CAVALLINI, M.E.; LEONARDI, G.R. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. Piracicaba- SP. v. 27, n. 3, p. 237 – 246, 2007.
- DE PAOLA, M. V. R. V.; RIBEIRO, M. E. Interação entre filtros solares. *Cosmetics & Toiletries*, v. 10, p. 40-50, 1998.

- DIFFEY, B. L. et al. The influence of sunscreen type on photoprotection. *British Journal of Dermatology*, v. 137, n. 1, p. 103–107, 1997.
- DEPARTAMENTO NACIONAL DE PRODUÇÃO MINERAL– DNPM Balanço Mineral Brasileiro 2001, Arnaldo Maia, Engenheiro de Minas do 15 ° Distrito do DNPM-PB
- DACULSI, G. et al. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 14, n.3,p.195200,2003.Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1023/A:1022842404495>
- DIAS, I. et al. Efeitos da luz em sistemas biológicos.Semana: Ciências Exatas e Tecnológicas, Londrina, v. 30, n. 1, p. 33-40, jan./jun. 2009
- DIAS, C. T. O DIREITO À SAÚDE E A POLÍTICA PÚBLICA DE ACESSO AO PROTETOR SOLAR. Monografia Especialização em Direito Público, Slavador 2010
- ELLIOTT, J. C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates, in: *Studies in Inorganic Chemistry*, v. 18. Amsterdam: Elsevier Sci., 1994.
- FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 153-158, 2007.
- GONZAGA, Heron Fernando de Sousa; Nazari, Ana Cristina. Câncer de pele: o papel da exposição solar como fator causal e da fotoproteção na prevenção *J. bras. med*;100(1):15-20, Jan.-Mar. 2012. tab.
- GRAY H, et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery*. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1995. P.395-416.
- INCA Instituto Nacional do Câncer, Disponível em: < [www.inca.gov.br/](http://www.inca.gov.br/)>. Acesso em: 05 de junho de 2013.
- ISAAC C, et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Rev Med (São Paulo)*. 2010 jul.-dez.;89(3/4):125-31
- JUCHEM PP, Hochberg J, Winogron A, Ardenghy M, English R. Riscos à Saúde da Radiação Ultravioleta. *Rev Bras Cir Plast*. 1998;13(2):47-60
- JUNQUEIRA LC, Carneiro J. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004
- KAY, M. I. et al. Crystal structure of hydroxyapatite. *Nature*, v. 204, p.1050-1055, 1964.

- LEGEROS, R. Z. Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine. In Monographs in Oral Science (Myers, H.M. Ed.). Basel: Karger, v. 15, p. 201, 1991.
- LEITE, Diego de Oliveira and PRADO, Rogério Junqueira. Espectroscopia no infravermelho: uma apresentação para o Ensino Médio. *Rev. Bras. Ensino Fís.* [online]. 2012, vol.34, n.2, pp. 1-9. ISSN 1806-1117.
- LIMA, I. R. Efeito do zinco na biocompatibilidade in vitro e in vivo de grânulos de zincoapatita 5% em comparação com a hidroxiapatita. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, 2006.
- MAVROPOULOS, E. A hidroxiapatita como removedora de chumbo. Dissertação (Mestrado). Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública e Toxicologia. Rio de Janeiro, 1999.
- MANSUR, H.S. Análise e caracterização de superfícies e interfaces. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Minas. Universidade Federal de Minas Gerais. 2002.
- MOTA, E. D.; PÁEZ, M. T. C.; SERRANO, S. C. El sol y los filtros solares. *Medifam*, v. 13, n. 3, p. 159-165, 2003
- MARTINEZ MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):405-19.
- MENDES FILHO, Antonio Alves. Síntese e caracterização de hidroxiapatita e compósitos a partir de matéria-prima reciclada. Tese Doutorado, Universidade Federal de Ouro Preto, 2006
- MONTAGNER S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):263-9.
- OLIVEIRA, M. Síntese e Caracterização de Biomateriais a Base de Fosfato de Cálcio. Dissertação de Mestrado; Engenharia Metalúrgica e de Minas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004
- PASCHOALINO, M, P. Utilização da Fotocatálise Heterogênea na desinfecção de atmosferas confinadas. Dissertação de Mestrado; Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 7 de julho de 2006.

- RABE ET AL 2006, Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:1-19.
- RIBEIRO, C. *Cosmetologia aplicada a dermocosmética*. São Paulo: PHArmabooks, 2006.
- SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia. Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer da Pele em 2012. Disponível em: < [www.sbd.org.br/campanha](http://www.sbd.org.br/campanha) >. Acesso em: 05 de junho de 2013.
- SERPONE, N.; DONDI, D.; ALBINI, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorganica Chimica Acta*, v. 360, n. 794–802, 2007
- SGARBI, F.C Radiação ultravioleta e carcinogênese *Revista de ciências médicas*, Campinas, 16(4-6):245-250, jul-dez. 2007
- SCHALKA S. Influência da quantidade aplicada de protetores solares no fator de proteção solar (FPS): avaliação de dois protetores solares com os mesmos ingredientes em diferentes concentrações [Dissertação]. São Paulo (SP):Universidade de São Paulo; 2009. 152 p.
- SAMBANDAN and RATNER, 2011- SAMBANDAN, D. R.; RATNER, D. Sunscreen: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*, v. 64, n.2, p.748-758, 2011.
- SCHALKA S, dos Reis VM, Cucé LC. The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): Evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol PhotoimmunolPhotomed*. 2009; 25:175-80.
- SEELEY, R. R., Stephens, T. D. and Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. (6ª Ed.). (M. T. Leal, M. C. Durão, and M. L. Abecasis, Trads.). Loures, Lusociência.
- SCHMIDT X Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba  
CARACTERIZAÇÃO DE FONTE DE RADIAÇÃO INFRAVERMELHA APLICADA A FOTOTERAPIA. 2006
- STREILEIN, J. W.; Taylor, J. R.; Vincek, V.; Kurimoto, I.; Shimizu, T.; Tié, C.; Coulomb, C.; *Immunology. Today* 1994, 15, 174.

- TOLOTTI, M, F. Protetores solares a base de filtros inorgânicos: Desenvolvimento e caracterização. Dissertação de Mestrado; Universidade Estadual do Centro Oeste, Gurapuava ,2012
- VANZIN AS, Nery MES. Câncer: problema de saúde pública e saúde ocupacional – atuação do enfermeiro na prevenção do câncer. Porto Alegre (RS): RM&L; 1997
- WANG L.; LUO X.; BARBIERI D.; BAO C.; YUAN H. Controlling surface microstructure of calcium phosphate ceramic random to custom-design. Cer. Inter. v. 40, p. 7889-7897, 2014