

INSTITUTO FEDERAL DO SERTÃO PERNAMBUCANO
CAMPUS OURICURI
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

FRANCISCA SAMARA DE ALENCAR LOPES

**ESTUDO TEÓRICO DA ABSORÇÃO DÉRMICA DE PROTETORES
SOLARES COM O USO DE PARÂMETROS MOLECULARES**

Ouricuri/PE

2018

FRANCISCA SAMARA DE ALENCAR LOPES

**ESTUDO TEÓRICO DA ABSORÇÃO DÉRMICA DE PROTETORES
SOLARES COM O USO DE PARÂMETROS MOLECULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação de Licenciatura em Química do Instituto Federal Sertão Pernambucano - Campus Ouricuri como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciatura em Química.

Área de Concentração: Química Teórica

Orientador: Prof. MSc. Renato César da Silva

Ouricuri/PE

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Lopes, Francisca Samara de Alencar.

Estudo teórico da absorção dérmica de protetores solares com o uso de parâmetros moleculares. / Francisca Samara de Alencar Lopes. – Ouricuri, 2018.

83 f. il.

TCC (Graduação) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano. Licenciatura em Química. Campus Ouricuri.

Orientador: Prof. Msc. Renato César da Silva.

FRANCISCA SAMARA DE ALENCAR LOPES

**ESTUDO TEÓRICO DA ABSORÇÃO DÉRMICA DE PROTETORES
SOLARES COM O USO DE PARÂMETROS MOLECULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química/Campus Ouricuri – Departamento de Ensino do Instituto Federal do Sertão Pernambucano, como parte dos requisitos necessários e obrigatórios à obtenção do grau de Licenciado em Química.

Ouricuri - PE, 19 de outubro de 2018

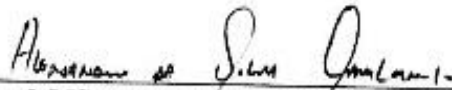
Aprovado por:



Prof. MSc. Renato César da Silva
IF Sertão PE / Campus Ouricuri
(Orientador/Presidente)



Prof. MSc. Paulo Atacely Alves Ribeiro Júnior
IF Sertão PE – Campus Ouricuri
(Examinador Interno)



Prof. MSc. Alessandro da Silva Cavalcanti
IF de PE – Campus Afogados da Ingazeira
(Examinador Externo)

Dedicatória

Dedico a minha família, em especial a meu avô Adolfo Lopes (in memoriam) que sempre teve uma boa influência em minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela força que sempre tem me dado para suporta e superar momentos difíceis.

Aos meus pais João e Edileuza pela educação, amor, carinho, compreensão e palavras de incentivo.

A minha irmã Simone e meu cunhado Daniel por me apoiarem e compreenderem minhas decisões.

Aos meus sobrinhos Eloá, Erika, Izadora e Isaac por sempre me fazerem lembrar a infância.

Aos meus tios pelo apoio, mesmo aqueles que duvidaram da minha capacidade.

Aos meus primos por todos os momentos vividos juntos desde a infância.

Aos meus professores de curso pela amizade e por todos os ensinamentos.

As minhas amigas e colegas de curso Andréa, Edileide e Joselaine pelas risadas e lágrimas vividas dentro e fora do curso.

A minha amiga Josianne por todos os momentos que compartilhamos.

Aos meus demais colegas de curso por tudo que passamos juntos.

Ao meu orientador e amigo Prof. Renato César pela paciência na execução deste projeto e pelas palavras de incentivo e todos os momentos compartilhados.

Sem mais, obrigada a todos aqueles que influenciaram direta ou indiretamente na finalização deste curso. Agradeço pelos bons e maus momentos, pois só me tonaram mais forte.

“Eu pensava que o futuro era algo sólido e fixo, como algo que você herda, como um velho prédio e para onde você muda com suas gerações. O futuro não é fixo é fluido você pode construir seu próprio prédio, você pode construir sua própria casa. Não tenha medo de começar. Às vezes, a vida bate na sua cabeça com um tijolo. Esteja sempre pronto para recomeçar”. (Paulo Santos in memoriam)

Resumo

Os agentes protetores foram analisados utilizando um tratamento estatístico dos parâmetros geométricos e eletrônicos obtidos a partir de cálculos AM1 e DFT/BLYP/6-311++G(d,p). A interação dos agentes protetores com DNA-guanina e melanina são descritos através da teoria RVB como um processo de transferência de elétron envolvendo os orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Por meio de uma ACP das propriedades eletrônicas e geométricas, afinidade eletrônica, energia de ionização, gap de energia (LUMO-HOMO), momento de dipolo, volume, área, energia de ligação e atração eletrostática, obtivemos evidências da atividade protetora dos filtros solares. O estudo identificou a relação entre comprimento de onda e o gap de energia dos agentes protetores, assim também como a relação da proteção solar com o LogP e a transmitância dos compostos. O método QSAR foi estudado para prever a permeabilidade dos agentes protetores através do LogP utilizando modelos matemáticos com técnicas de RLM. Este trabalho também comprova a importância dos modelos teóricos da química quântica na identificação da ação protetora dos filtros solares. Embora existam poucos dados na literatura sobre os agentes protetores, os resultados do presente estudo mostram a significância do modelo na previsão da proteção da pele. Desta forma, os resultados aqui obtidos servem de subsídios para entendermos como ocorre a proteção da pele contra os raios solares, e a importância dos compostos químicos na produção dos protetores solares.

Palavras-chave: Agentes protetores. Cálculos AM1 e DFT. ACP. QSAR

Abstract

The protective agents were analyzed using a statistical treatment of the geometric and electronic parameters obtained from calculations AM1 and DFT / BLYP / 6-311 ++ G (d, p). The interaction of protective agents with guanine-DNA and melanin are described through the RVB theory as an electron transfer process involving the frontier orbitals HOMO and LUMO. By means of an ACP of electronic and geometric properties, electronic affinity, ionization energy, LUMO-HOMO energy gap, moment of dipole, volume, area, bonding energy and electrostatic attraction, we obtained evidence of the protective activity of the sunscreens . The study identified the relationship between wavelength and energy gap of protective agents, as well as the relationship of sun protection with the LogP and the transmittance of the compounds. The QSAR method was studied to predict the permeability of the protective agents through LogP using mathematical models with RLM techniques. This work also confirms the importance of theoretical models of quantum chemistry in identifying the protective action of sunscreens. Although there is little data in the literature on protective agents, the results of the present study show the significance of the model in predicting skin protection. In this way, the results obtained here serve as subsidies to understand how skin protection against the sun rays occurs, and the importance of chemical compounds in the production of sunscreens.

Keywords: Protective agents. Calculations AM1 and DFT. ACP. QSAR

Lista de Tabelas

Tabela 1	Estágios de formação da carcinogênese	29
Tabela 2	Energia de HOMO e I para as bases nitrogenadas	30
Tabela 3	Energia de HOMO e I para DNA-guanina e melanina	31
Tabela 4 ^a	Propriedades eletrônicas e geométricas (AM1) dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina	53
Tabela 4b	Propriedades eletrônicas e geométricas (AM1) dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina	53
Tabela 5	Contribuição dos pesos para as propriedades dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtida a nível AM1	59
Tabela 6	Propriedades eletrônicas e geométricas (DFT) dos agentes protetores isolados	61
Tabela 7	Contribuição dos pesos para as propriedades dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT	62
Tabela 8	Cálculos DFT para o λ dos agentes protetores isolados	65
Tabela 9	Propriedades estruturais e geométricas calculadas a nível AM1 para os agentes protetores	68
Tabela 10	Comprovação do modelo matemático para cálculos de LogP	71
Tabela 11	Previsão de LogP para os agentes protetores isolados	73
Tabela 12	FPS dos agentes protetores isolados	73
Tabela 13	FPS <i>versus</i> T dos agentes protetores isolados.	77
Tabela 14	Tempo de exposição da pele com proteção <i>versus</i> o FPS	77
Tabela 15	Tempo de exposição da pele com proteção <i>versus</i> o FPS	78

Lista de Figuras

Figura 1	Espectro eletromagnético indicando as faixas de comprimentos de onda	18
Figura 2	Diagrama de orbitais moleculares: transferência de elétrons HOMO-LUMO	19
Figura 3	Conformação das camadas da pele humana	21
Figura 4	Mecanismo de proteção dos filtros solares	26
Figura 5	Formação do câncer de pele	30
Figura 6	Estruturas moleculares existentes nos protetores solares investigadas	35
Figura 7	Demonstração dos cálculos obtidos através do MOPAC	44
Figura 8a	Parâmetros obtidos pelo método DFT	45
Figura 8b	Determinação do HOMO e LUMO do composto pelo método DFT	45
Figura 9	Organização das informações para construção do modelo QSAR.	46
Figura 10	Demonstração de como realizar o QSAR.	46
Figura 11	Janela que demonstra como selecionar as variáveis	46
Figura 12	Seleção das variáveis independente e dependente	47
Figura 13	Valores de ajuste da equação	47
Figura 14	Obtenção dos valores observados e previstos	48
Figura 15	Gráfico dos valores observados e os previstos	48
Figura 16	Valores utilizados para determinar a equação	48
Figura 17	Interação da radiação UV com os elétrons da melanina sem o agente protetor	51
Figura 18	Interação da radiação UV com o agente protetor	52
Figura 19	Espectro da transmitância em relação ao comprimento de onda	76

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Agentes protetores em função do Δ	54
Gráfico 2	Agentes protetores em relação à Δq	54
Gráfico 3	Protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina em função de μ .	55
Gráfico 4	Protetores em função de I	56
Gráfico 5	Substâncias protetoras em função de EL	56
Gráfico 6	Influência do V nos agentes protetores	57
Gráfico 7	Relação da A com os agentes protetores	57
Gráfico 8	<i>Scores</i> : ACP dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtida a nível AM1. As letras correspondem aos compostos indicados na Tabela 4a e 4b	58
Gráfico 9	<i>Loadings</i> (pesos) para PC1 e PC2 dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtida a nível AM1	60
Gráfico 10	<i>Scores</i> : ACP dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT. As letras correspondem aos compostos indicados na Tabela 6	62
Gráfico 11	<i>Loadings</i> (pesos) para PC1 e PC2 dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT	63
Gráfico 12	ACP: agrupamento dos agentes protetores	66
Gráfico 13	DFT: agrupamento dos agentes protetores	67
Gráfico 14	Valor experimental <i>versus</i> Valor calculado para LogP obtido com o modelo matemático	69
Gráfico 15	Análise residual para LogP calculado obtido com o modelo matemático	72
Gráfico 16	LogP (calculados e experimentais) dos agentes protetores	72
Gráfico 17	FPS <i>versus</i> T dos agentes protetores isolados.	74
Gráfico 18	FPS <i>versus</i> T dos agentes protetores isolados	78

Lista de Abreviaturas e Símbolos

A	Absorbância do produto
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ACP	Análise de Componentes Principais
A	Área
Proteste	Associação Brasileira de Defesa do Consumidor
Δq	Atração eletrostática
AM1	Austin Model 1
λ	Comprimento de onda
H	Constante de Planck
DME	Dose mínima eritematosa
I	Energia de ionização
EL	Energia de ligação
FPS	Fator de proteção solar
V	Frequência
Δ	Gap de energia (LUMO-HOMO)
FDA	Legislação norte-americana
Log P	Logaritmo do coeficiente de partição
LUMO	Orbital desocupado de mais baixa energia
HOMO	Orbital ocupado de mais alta energia
QSAR	Relação Quantitativa Estrutura-Atividade
RVB	Ressonância não sincronizada da ligação covalente
DFT	Teoria do Funcional Densidade
RLM	Regressão Linear Múltipla
T	Transmitância
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta classe A
UVB	Ultravioleta classe B
UVC	Ultravioleta classe C
V	Volume

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	16
1.1 Os protetores solares	16
1.2 Geral	18
1.3 Específicos	18
CAPÍTULO II - REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Efeitos da Radiação Solar e os Raios Ultravioletas	19
2.1.1 UVA (320 a 400 nm)	22
2.1.2 UVB (280 a 320 nm)	22
2.1.3 UVC (100 a 280 nm)	22
2.2 A Pele	23
2.3 Tipos de Filtros Solares e Mecanismos de Proteção	24
2.3.1 Filtros Orgânicos	25
2.3.2 Filtros Inorgânicos	26
2.3.3 Formulações de Protetores Solares	27
2.3.4 Como funciona o protetor solar	27
2.3.5 Fator de Proteção Solar (FPS)	29
2.4 Carcinogênese Química	31
2.5 Por que estudar a absorção dérmica de protetores?	34
3.1 Teoria RVB	38
3.1.1 Teoria RVB da interação protetor-DNA (guanina)	38
3.2 Fatores que caracterizam as interações de protetor-DNA-guanina e protetor-melanina	39
3.3 Métodos computacionais	39
3.3.1 Métodos semi-empíricos	40
3.3.2 Teoria do Funcional Densidade (DFT)	40
3.4 Programas Computacionais	42
3.4.1 Hyperchem	42
3.4.2 ChemSketch - Advanced Chemistry Development (ACD LABS)	42
3.4.3 MOPAC	42
3.4.4 Statistica	43
3.4.5 Avogadro	43
3.4.6 Gaussian	43
3.4.7 GaussView	43

3.4.8 Computadores utilizados	44
3.5 Análise Estatística	44
3.5.1 Análise de Componentes Principais (ACP).....	44
3.5.2 Cálculos dos Parâmetros Eletrônicos	45
3.5.3 Método QSAR.....	47
CAPÍTULO IV - RESULTADOS E DISCUSSÕES	52
4.1 Avaliação das propriedades eletrônicas e geométricas obtidas dos princípios ativos nos protetores solares 52	
4.2 ACP dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina obtidas a nível AM1 60	
4.3 ACP dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT.....	63
4.4 Previsão AM1 e DFT para comprimento de onda (λ) obtido a partir de propriedades eletrônicas dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina.....	66
4.4.1 Previsão AM1 para λ dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina	66
4.4.2 Previsão DFT para λ dos agentes protetores isolados	69
4.4.3 Comparação dos métodos AM1 e DFT para λ dos agentes protetores.....	71
4.5 O estudo QSAR dos agentes protetores.....	72
4.5.1 Previsão do LogP para outros agentes protetores isolados.....	75
4.6 Cálculos de FPS	77
REFERÊNCIAS	83

1.1 Os protetores solares

No ano de 2016, a Associação Brasileira de Defesa do Consumidor (Proteste) realizou uma análise da qualidade de dez marcas de protetores solares. Dessas marcas, cinco não apresentavam o fator de proteção solar (FPS) indicado na embalagem, apresentando um grande percentual de divergência, já que o permitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é de até 17% entre o informado na embalagem e a formulação do produto. A Proteste também analisou a proteção da radiação ultravioleta classe A (UVA) dos produtos, (<http://g1.globo.com>, 2017).

Considerando todos os fatores que influenciam a produção de protetores solares e a classificação dos mesmos, a legislação norte-americana (FDA 1999), classificou os protetores solares como medicamentos não prescritivos, estando aprovadas em sua legislação como filtros UV, onde 16 substâncias químicas são permitidas para uso na produção de filtros solares. Já a ANVISA define os fotoprotetores como produtos cosméticos, permitindo 38 princípios ativos. No entanto, o uso tópico de protetores está sempre relacionado à prevenção de efeitos da radiação solar, principalmente as queimaduras solares.

Em 2012, a legislação brasileira determinou que a proteção UVA em protetor solar contivesse um terço (1/3) do FPS. Imediatamente, foi identificado que cinco marcas de protetores não apresentaram os padrões exigidos pela legislação. O que classificou a marca L como ruim, pois o FPS rotulado foi de 26% ao invés dos 33% que são indicados. A Proteste reivindicou a correção dos rótulos e a realização de um recall dos produtos, já que a necessidade do uso de fotoprotetores pela população nacional é indiscutível e a tendência do mercado em ofertar novos produtos é quase que imediato, (Proteste, 2017).

Isto faz com que a comercialização nacional desses produtos cresça cada vez mais com o passar dos anos. Em 1992, estimou-se que a produção de protetores foi cerca de 650 toneladas, e em dez anos esse número foi aproximadamente seis vezes maior, cerca de 4200 toneladas (Anvisa, 2017; Proteste 2017).

Esses valores não demonstram somente a crescente importância desse produto na proteção da radiação UV, como também reforça a potencialidade do capital gerado no mercado global que movimenta bilhões de dólares no mundo (Dossiê, 2003). Com o objetivo de oferecer maior eficiência de proteção, estabilidade química e acessibilidade à população, o segmento tem exigido dos formuladores um aperfeiçoamento técnico dos fabricantes de

matéria-prima no desenvolvimento de novos filtros solares, havendo uma necessidade na compreensão do comportamento físico-químico tanto para as novas moléculas como para os tradicionais presentes nos filtros solares.

Neste trabalho procura-se estudar a absorção dérmica de protetores solares e seu fator de proteção utilizando os métodos da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR) e Análise de Componentes Principais (ACP). Serão analisadas neste trabalho vinte e duas (22) estruturas químicas presentes em seis diferentes tipos de marcas de protetores solares a fim de identificar qual delas fornece melhor absorção dérmica e proteção contra os raios UV. As marcas foram identificadas por: marca L, marca N, marca SX, marca SW, marca E, e marca La. A seleção das marcas se deu a partir de uma problemática realizada pela Proteste que averiguou irregularidades em cinco marcas de protetores. Já o critério de seleção das estruturas foi dado por aquelas que são mais reativas em todas as marcas.

A construção das moléculas constituintes nos protetores solares se desenvolveu através da química computacional. Esta área é um ramo da química que utiliza os princípios da ciência computacional para solucionar problemas químicos, incorporando a química teórica a softwares computacionais para calcular estruturas e propriedades moleculares, como forma de complementar a informação obtida a partir de experimentos químicos. Onde muitas vezes a química computacional fornece informações além das experimentais, ou seja, informações que não estão disponíveis experimentalmente e/ou que não ocorrem de forma experimental.

1.2 Geral

Investigar a absorção dérmica de diferentes marcas de protetores solares e seu fator de proteção.

1.3 Específicos

- Utilizar parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos através de cálculos computacionais a nível semi-empírico (AM1) e Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com a finalidade de investigar a absorção dérmica e o fator de proteção dos protetores;
- Realizar um tratamento estatístico multivariado, análise de componentes principais (ACP) e relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR), para avaliar a influência dos parâmetros eletrônicos e geométricos na absorção dérmica e o fator de proteção dos protetores solares;
- Calcular o logaritmo do coeficiente de partição (LogP) das estruturas químicas presentes nos protetores solares usando a relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR).

2.1 Efeitos da Radiação Solar e os Raios Ultravioletas

O sol é uma estrela composta por uma esfera de gás incandescente e todos os seres vivos habitantes da terra necessitam dessa luz para sua sobrevivência. A energia liberada pelo sol ocorre através de raios (luz), onde a energia captada é transformada em outra forma (fonte) de energia, como por exemplo, os vegetais e algas que realizam fotossíntese captam os raios solares e os transformam em glicose e posteriormente a glicose será consumida por outros seres vivos, sucedendo uma reação em cadeia, tornando o sol essencial para o desenvolvimento da cadeia alimentar, (Flor, 2007).

A luz solar é sem dúvidas uma das principais fontes vitais da terra. É de extrema importância o cuidado ao tempo de exposição ao sol e quando houver deverá utilizar uma proteção adequada, para que possa ser minimizado o contato direto com os raios solares. O crescente número na fabricação de protetores solares está diretamente ligado ao tempo de exposição do homem ao sol, já que as marcas vêm cada dia mais ofertando um novo produto com uma maior proteção de acordo com seus rótulos, (Flor, 2007).

As radiações eletromagnéticas emitidas pelo sol são caracterizadas por duas grandezas, sendo elas: o comprimento de onda (λ) e frequência (ν). O comprimento de onda pode ser entendido como a distância de duas ondas, tendo como unidade de medida o nanômetro (nm) que corresponde a 10^{-9} metros (m), (Flor, 2007). A frequência é compreendida como sendo o número de ciclos que incidem por um mesmo ponto por segundo, ao longo da propagação da luz. O símbolo c representa a velocidade da luz.

Estando essas grandezas relacionadas por meio da fórmula matemática $\nu = c/\lambda$. De tal modo que, quando obtiver um comprimento de onda pequeno terá uma alta frequência (devido ser grandezas inversamente proporcionais), por exemplo: quando o comprimento de onda for de 400 nm a frequência será de $7,5 \cdot 10^{14}$ Hz. O sol é capaz de emitir radiação praticamente em todos os comprimentos de onda, (Flor, 2007). Esse conjunto de comprimento de onda é conhecido e descrito por meio de um espectro eletromagnético, podendo ser observada na figura 1. Cada faixa de comprimento de onda satisfaz a uma radiação específica, sejam, os raios gama, raios X, ultravioletas, infravermelho, micro-ondas, ondas de rádio (FM e AM) e as ondas longas de rádio. Dessas radiações, temos as que estão na luz visível que têm uma variação de comprimento de onda entre 400 e 700 nm, estando à radiação

ultravioleta nessa faixa. Sendo as radiações ultravioletas que atingem a pele humana causando o câncer de pele.

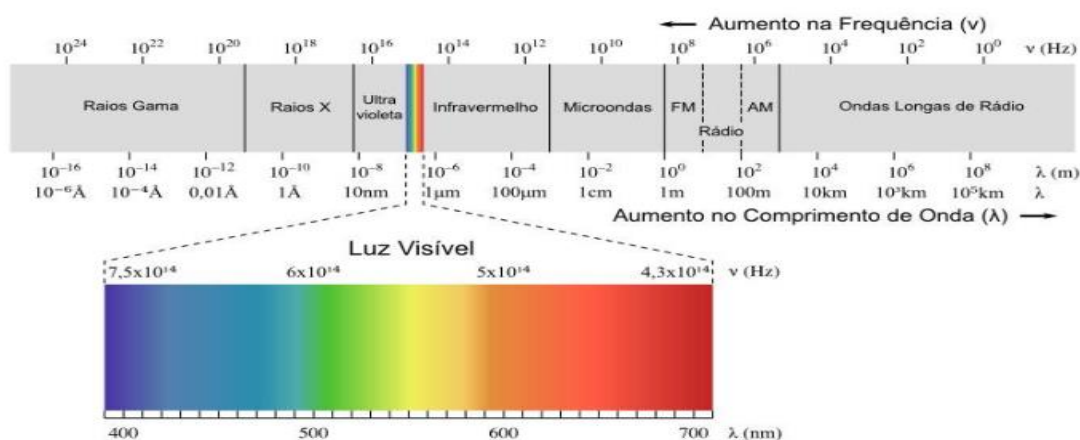


Figura 1. Espectro eletromagnético indicando as faixas de comprimentos de onda¹.

Para melhor entender as radiações UV, deve-se observar o espectro eletromagnético na figura 1, e suas faixas de comprimento de onda, além de compreender como elas interagem com as células da pele e os efeitos sobre ela. O impacto da radiação sobre a pele varia de acordo com o comprimento de onda e a energia em que o fóton é emitido. Pois quanto maior for a energia do fóton e mais intenso for o comprimento de onda, maior será a interação com a pele, já que a radiação penetrará com uma máxima intensidade, (Flor, 2007).

Prontamente, a Teoria de Orbital Molecular (TOM) permite compreender os efeitos da absorção da radiação UV pelas moléculas orgânicas do corpo. A TOM explica a existência dos orbitais moleculares que por sua vez são separados por uma diferença de energia (ΔE). Essa ΔE entre o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), podem determinar a faixa de comprimento de onda absorvido, (Brown, 2005). O diagrama da figura 2 demonstra como ocorre a transição de elétrons entre os orbitais moleculares HOMO-LUMO.

¹ <http://dan-scientia.blogspot.com/2010/03/relacao-da-frequencia-com-o-comprimento.html>, acessado em 10 de outubro de 2018.

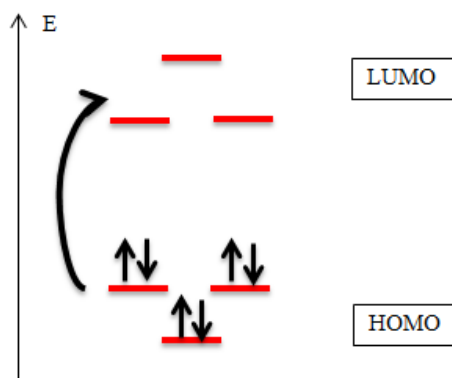


Figura 2. Diagrama de orbitais moleculares: transferência de elétrons HOMO-LUMO

Segundo Silva 2015, a mecânica quântica constitui que a variação de energia entre esses orbitais é diretamente proporcional à frequência da onda absorvida, que pode ser calculado através da equação 1:

$$\Delta E = h\nu \quad (1)$$

onde, ΔE é a variação de energia entre orbitais moleculares, h é a constante Planck e ν é a frequência. Para que aconteça a transição eletrônica do HOMO para o LUMO é preciso que exista a absorção de radiação com energia suficiente (UV), e o retorno dos elétrons excitados aos orbitais de origem implicará em emissão de radiação com energias mais baixas, ou seja, de comprimentos de onda mais altos que o da radiação ultravioleta para que ocorra a proteção da pele, (Silva, 2015).

As radiações ultravioletas são divididas em classes A, B e C (UVA, UVB e UVC) emitidas pelos raios solares. Essas radiações podem induzir o câncer de pele, devido a sua intensidade, frequência e tempo de exposição (Davolos e Correa, 2007) e (Costa e Silva, 1995). A radiação ultravioleta, também chamada como UV é uma das emitidas pelo sol, e entre elas, é a mais energética, distribuídas em três classes A, B e C. A radiação UV é um tipo de radiação eletromagnética que tem um comprimento de onda entre 200 e 400 nm e uma frequência maior que a da luz visível, (Flor, 2007).

Devido à alta intensidade da radiação UV, ela oferece um maior risco aos seres vivos, (Flor, 2007). No entanto, a incidência desses raios na superfície terrestre tem um menor impacto graças à camada de ozônio que oferece uma proteção contra esses raios, agindo como um efeito de proteção para os seres vivos. Para melhor compreender os malefícios causados pela radiação UV, é necessário entender suas classificações separadamente.

2.1.1 UVA (320 a 400 nm)

A radiação UVA tem um comprimento de onda na faixa de 320 a 400 nm, sendo esta a que mais incide na superfície terrestre, por não serem absorvidos pela camada de ozônio. Durante todas as estações do ano, dias e em diferentes climas, os raios atingem com mesma intensidade a superfície terrestre, (Flor, 2007).

Os raios UVA representam cerca de 95% da radiação que atinge profundamente a pele humana, sendo o principal responsável pelo envelhecimento acelerado, reações alérgicas, manchas solares e até mesmo câncer de pele. Estão presentes também nas câmaras de bronzeamento artificial, sendo que em doses muito maiores que as emitidas pelo sol, traz uma reflexão sobre o risco que o bronzeamento artificial pode causar, já que a radiação UVA causa diversas alterações celulares, incidindo o câncer de pele, (Oliveira, 1980).

2.1.2 UVB (280 a 320 nm)

Os raios UVB são absorvidos parcialmente pela camada de ozônio e tem comprimento de onda entre 280 e 320 nm, tornando mais incidentes no verão, e em regiões de altitudes elevadas e próximas à linha equatorial entre os horários de 10h e 16h, havendo a necessidade de uma maior proteção nestes horários, (Flor, 2007).

A exposição frequente e intensa à radiação UVB pode causar lesões no DNA, além de suprimir a resposta imunológica da pele. Desta forma, além de aumentar o risco de mutações fatais, manifestado sob a forma de câncer de pele, sua atividade reduz a chance de uma célula maligna ser reconhecida e destruída pelo organismo (Sterilein 1994 apud Davolos, 2007). A penetração desses raios na pele ocorre de forma superficial e contribuem diretamente para queimaduras solares, vermelhidão e câncer de pele, passando-se a ser a principal responsável pelas alterações celulares predispondo os carcinomas basocelular e espinicelular, (Flor, 2007).

2.1.3 UVC (100 a 280 nm)

O UVC apresenta um comprimento de onda inferior a 280 nm, sendo a que menos se aproxima da luz visível, e evidencia uma maior nocividade à biosfera. Esses raios não atingem a superfície terrestre, pois são absorvidos totalmente pela camada de ozônio. No entanto, para realização de alguns processos tais como tratamento de água e de esterilização de materiais é necessário à sua reprodução artificial, (Davalos, 2007).

Portanto, os raios UVA são os que exibem aos seres vivos os maiores danos, já que apesar de não causarem queimaduras, eles causam outras séries de danos como danos às fibras de colágeno e elastina causando o envelhecimento precoce, pois consegue atingir as camadas mais profundas da pele. Já os do tipo UVB causam queimaduras na pele e vermelhidão.

A exposição à UVB raio pode fazer com que apareçam sardas, manchas, catarata, cegueira e câncer, sendo necessário utilizar produtos que forneçam uma proteção contra estes raios, havendo a necessidade de uma orientação médica (dermatologista) em prescrever qual melhor fotoprotetor atende as características da pele. No entanto, a causalidade deve ser estudada realizando análises de variados FPS para identificar se os mesmos correspondem à necessidade de proteção, (Silva, 2015).

2.2 A Pele

A pele humana é formada por três camadas principais: a epiderme, derme e a hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial formada por um tecido epitelial e não possui irrigação por vasos sanguíneos, formadas por varias outras camadas tais como: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato germinativo, (Schalka, 2011). A figura 3 descreve de forma genérica de como é composta a pele humana.

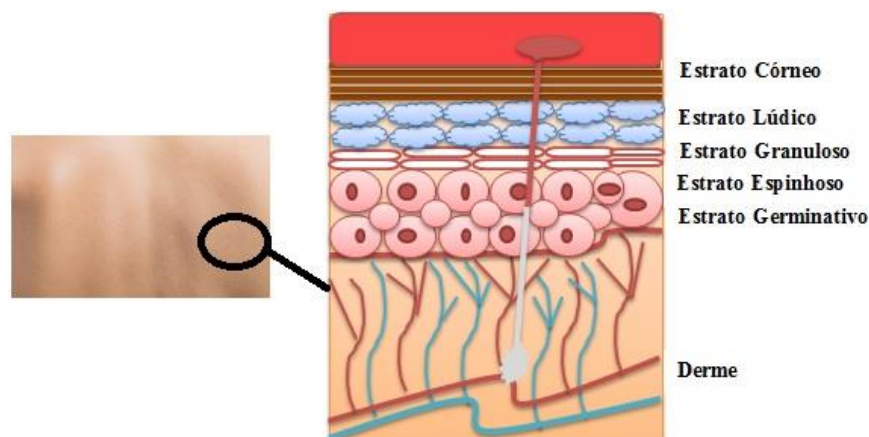


Figura 3. Conformação das camadas da pele humana. **Fonte:** Autora.

Na figura 3, verifica-se que a pele é composta por diferentes camadas, tendo as mais externas e outras mais internas, onde cada uma dessas camadas tem uma responsabilidade específica. No estrato córneo, camada mais externa da epiderme, se encontram as células mortas e uma grande quantidade de queratina, sua espessura varia de acordo com o estímulo

que a mesma recebe, como por exemplo, as solas dos pés têm maior espessura que a camada da barriga. O estrato lúcido se encontra após o estrato córneo, local onde a pele é mais fina contendo células mortas e/ou em fase de degeneração, (Santos, 2017).

O estrato granuloso são as células que acumulam grânulos, constituindo por substâncias precursoras de queratina. O estrato espinhoso são células unidas pela presença de projeções citoplasmáticas e apresentam grandes quantidades de desmossomos e substâncias localizadas no meio das células, formadas principalmente por glicoproteínas e lipoproteínas. O estrato germinativo é a camada mais interna da epiderme, onde ocorre a divisão celular e é responsável por formar as demais camadas, é a responsável pela renovação da epiderme, (Santos, 2017).

No estrato germinativo se encontram os melanócitos que são os responsáveis por produzirem melanina, pigmento que atua na proteção da pele contra os raios UV e que também confere cor a pele. Um fato curioso a respeito das células epidérmicas é que na medida em que as camadas se afastam do estrato germinativo as células passam a produzir uma maior quantidade de queratina, aumentando a resistência mecânica das células epidérmicas e as tornam superiores as camadas superficiais, (Santos, 2017).

A derme é a camada responsável pela nutrição da epiderme, a qual se encontra situada abaixo do estrato germinativo. A derme formada por tecido conjuntivo é vascularizada e contém nervos, composta também por folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas. Sua composição é rica em fibras de colágeno e elastina, que são responsáveis em garantir a rigidez e elasticidade da pele, (Santos, 2017).

A hipoderme é a camada mais profunda da pele e sua espessura varia entre 1 mm a 4 mm, composta por células adiposas e delimitadas por septos de colágeno com vasos sanguíneos. As células adiposas presentes na hipoderme são constituídas de lipídios, especialmente os triglicerídeos. No entanto o colesterol, vitaminas e água podem estar contidos. De acordo com (Henriques 2008), essas células exibem formato arredondado e grande. As células ainda funcionam como depósito de nutrientes (depósito de calorias), considerado um isolante térmico, protegendo de pressões e traumatismos externos, e trazendo facilidade de mobilidade da pele (Mendes, 2009; Roggia, 2009).

2.3 Tipos de Filtros Solares e Mecanismos de Proteção

Para entender como acontecem os mecanismos de proteção dos filtros solares é preciso saber que eles estão distribuídos em duas classes: os orgânicos e inorgânicos. A categorização

dos filtros solares, sendo os filtros de efeito químico e físico os que apresentam uma classificação apenas de caráter comercial, havendo á de rever esse conceito, já que, os processos de absorção e reflexão de radiação são considerados fenômenos físicos desde que não ocorra uma reação química, (Flor, 2007).

De modo, que não é consideravelmente que uma molécula absorvedora de radiação UV seja chamado de filtro químico. Uma melhor forma de explicar a classe dos filtros é através dos conceitos de filtros orgânicos e inorgânicos, podendo compreender como esses filtros agem na absorção de raios UV. Os filtros orgânicos são compostos por moléculas orgânicas, já os inorgânicos apresentam óxidos metálicos, (Flor, 2007).

De forma geral, os compostos orgânicos são responsáveis pela proteção da pele absorvendo a radiação. Já os inorgânicos protegem a pele por meio da reflexão da radiação. Atualmente, o comércio de protetores oferta alguns filtros orgânicos com as funcionalidades de absorção e reflexão da radiação UV, se comportando como filtro de efeito físico e não só químico. É importante levar em consideração que os fenômenos de reflexão e espalhamento dependem do tamanho das partículas dos filtros inorgânicos, dentre outros fatores e não somente o fato de ser compostos orgânicos ou inorgânicos (Flor, 2007).

Os mecanismos de ação da maioria das moléculas de protetores solares são constituídos por compostos aromáticos conjugados com um grupo carbonila e um radical nas posições “orto” ou “para”; por meio desta configuração ocorre à absorção dos fótons com comprimento de onda na faixa do ultravioleta em torno de 308 nm, apresentando maior potencial de dano fotobiológico no planeta. Essas moléculas absorvem as radiações e convertem em outros comprimentos de onda para que sejam menos nocivos ao organismo. Dependendo da quantidade e do comprimento de onda, a energia absorvida pode ser transformada em radiação infravermelha ou emissões fluorescentes ou fosforescentes na faixa do visível, (Flor, 2007).

2.3.1 Filtros Orgânicos

Os filtros orgânicos são compostos aromáticos com grupos carboxílicos que protegem a pele por meio da absorção dos raios UV e os transformam em raios de menores energias que não são nocivos aos seres humanos. Nestes compostos a presença de um grupo doador de elétrons, como moléculas de amina na posição orto ou para do anel aromático, ao absorverem radiação UV os elétrons compostos no orbital HOMO (orbital molecular de mais alta energia)

são excitados para o orbital LUMO (orbital desocupado de mais baixa energia) e ao retornarem ao seu estado inicial ocorre a liberação de energia em forma de calor, (Flor, 2007).

Para compreender as transições eletrônicas envolvidas na absorção da luz UV, se deve realizar um cálculo da diferença de energia LUMO-HOMO (Δ), (Silva, 2014). Para realizar o cálculo de gap de energia se deverá relacionar a equação 1 com o comprimento de onda, obtendo a seguinte equação 2:

$$\Delta = \frac{h.v}{\lambda} \quad (2)$$

onde h é a constante de Planck $6,63 \times 10^{-34}$ J/s, v é velocidade da luz 3×10^8 m/s e λ é o comprimento de onda.

De acordo com a literatura, alguns filtros solares orgânicos apresentam um grau de toxicidade, havendo a necessidade de analisar as propriedades envolvidas em sua composição. Através da equação 2 é possível determinar o gap de energia da molécula, como também, calcular o comprimento de onda em que elas absorvem os raios UV. De acordo com a equação 2, quanto maior o gap de energia, menor será o comprimento de onda de absorção do composto. Logo, para que um filtro proteja a pele com uma maior eficácia (maior comprimento de onda de absorção), é necessário que o mesmo tenha um baixo gap de energia, (Schalka, 2011).

2.3.2 Filtros Inorgânicos

Os filtros inorgânicos são compostos por óxidos metálicos que agem na proteção da pele através da reflexão dos raios UV. Os óxidos mais utilizados são os óxidos de zinco e dióxido de titânio. Os filtros com essa composição tem uma fórmula mais segura e eficaz na proteção da pele, por sua eficácia na redução da irritabilidade da pele. Esses filtros são indicados para pessoas de pele mais sensível (como crianças), atuando de diferentes formas na proteção da pele, pois, os filtros inorgânicos são compostos por diferentes mecanismos. Os óxidos metálicos que compõem esses filtros são materiais semicondutores e sua proteção ocorre por meio de transições entre as bandas de valência e a bandas de condução do sólido, (Flor, 2007).

Os processos de proteção dos filtros inorgânicos agem de forma diferente dos orgânicos, por serem constituídos por partículas de acordo com o tamanho da ordem da

radiação. Eles melhor se adequam no processo de absorção e espalhamento da luz UV. Os tamanhos das partículas dos óxidos não estão ligados apenas à eficácia do protetor solar, como também a estética do produto, pois quando os óxidos são incorporados às formulações eles ficam em suspensão, existindo a necessidade de usar um tamanho aquedado de partícula para que não seja tão notório. Os produtos que utilizam óxidos em sua composição tendem a formar uma película branca sobre a pele, algo desagradável esteticamente.

2.3.3 Formulações de Protetores Solares

Para que os protetores sejam comercializados é necessário que atendam alguns requisitos: devem ser atóxicos, não sensibilizantes, irritantes ou mutagênicos, não voláteis, não absorvidos pela pele, não alterarem a cor, não mancharem a pele e/ou vestimentas, incolores e estáveis. Essas são algumas das características da formulação de fotoprotetores, (Davolos, 2007).

A preparação dos protetores solares é vinculada a dois ingredientes básicos: os ingredientes ativos (filtros inorgânicos ou orgânicos) e os veículos. São muitos os veículos utilizados na preparação de fotoprotetores, desde as soluções mais simples até as mais complexas, dentre eles estão: loções hidro alcoólicas (água e álcool, fáceis de espalhar na pele e evaporam rapidamente), cremes e loções emulsionadas (constituídas por componentes apolares, lipossolúveis) e polares (hidrossolúveis). Estas características podem conduzir a preparação de maior ou menor proteção, como exemplo, para os géis (obtidos através de um espessante hidrofílico – sejam naturais (gomas, alginatos) ou sintéticos (polímeros e copolímeros de acrilamida) que não ofertam a mesma proteção que as emulsões), (Flor, 2007).

2.3.4 Como funciona o protetor solar

Na seção anterior foi descrito sobre os tipos de radiação solar e protetores solares (filtros orgânicos e inorgânicos), porém não se descreveu como os filtros solares agem na proteção da pele contra essas radiações. Nessa seção serão descritos como a radiação solar atinge a pele e como os fotoprotetores agem na proteção da mesma.

Como já foi dito, o sol emite três tipos de radiação (UVA, UVB e UVC), cada uma dessas radiações agem no organismo humano de uma forma diferente. Em outras palavras, a forma em que elas são recepcionadas pelo corpo humano interfere em suas ações. Por

exemplo, a UVA induz o bronzeamento da pele devido sua penetração na derme ser mais profunda, estimulando a produção de melanina, substância produzida para proteção da pele.

A radiação UVA causa menos danos do que a UVB, apesar de sua grande abundância na superfície terrestre. A frequente exposição UVA sem proteção pode causar o envelhecimento prematuro da pele devido o efeito cumulativo. Já a radiação UVB em contato com a pele causa queimaduras solares, pois atinge a epiderme (camada mais externa da pele). A UVB também diminui a resposta imunológica e causa cataratas e câncer de pele, já que induz alterações degenerativas nas células. Todavia, a exposição à radiação UVB é necessária uma vez que é essencial na produção de vitamina D. Entretanto, essa exposição deve ser moderada e com uso de algum tipo de proteção, (Flor, 2007).

A radiação UVC possui maior energia que a UVA e a UVB, prontamente nociva aos seres vivos. Essa radiação é retida na camada de ozônio e não penetra na superfície terrestre. Daí surge à pergunta: Como o protetor age na proteção da pele?

O protetor solar auxilia a proteção da pele diminuindo os danos causados pela radiação ultravioleta do sol (UVA e UVB), como os casos de queimaduras, envelhecimento precoce da pele, insolação e até câncer de pele. A composição e ação dos protetores estão divididas em duas categorias: os orgânicos e os inorgânicos.

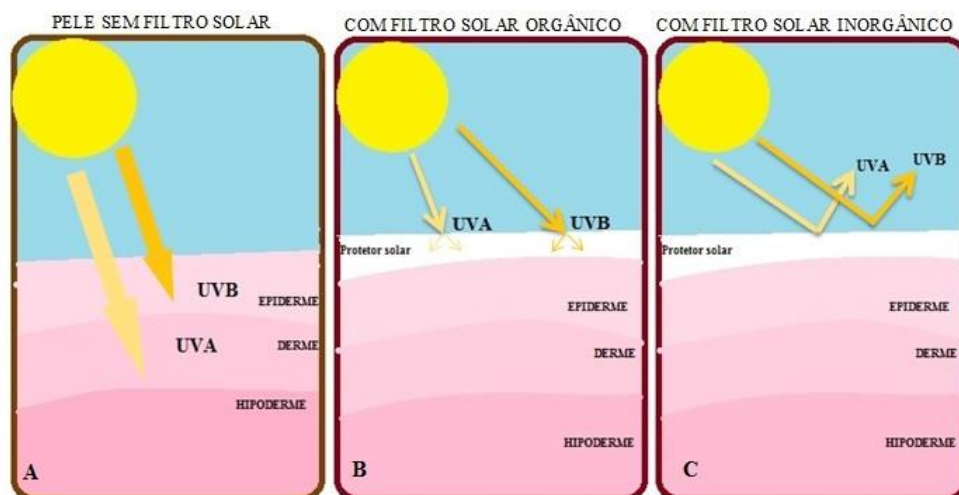


Figura 4. Mecanismo de proteção dos filtros solares. (A)- Demonstração da absorção de raios UV pela pele sem proteção. (B)- Absorção dos raios com o uso de filtro solar orgânico e (C)- Absorção dos raios com uso de filtro solar inorgânico. **Fonte:** Autora.

As figuras anteriores exemplificam como os protetores solares agem na proteção. Através do esboço se observa que quando se utilizam filtros orgânicos, às radiações UVA e UVB são absorvidas e transformadas em radiações menores, isto ocorre devido os compostos

aromáticos presentes nos filtros orgânicos serem capazes de captar alta energia e transformá-las em energia menores, atingindo a pele de forma menos nociva.

No caso dos filtros inorgânicos ocorre a reflexão da radiação, pois quando espalhado uniformemente sobre a pele se cria uma camada de proteção que por sua vez reflete os raios UV. O excesso de óxidos presentes nos protetores não são capazes de absorver a radiação, ou seja, os protetores inorgânicos formam uma película protetora branca em volta da pele, refletindo toda a radiação. Desta forma, é ideal utilizar filtros solares com um fator de proteção de acordo com as estações do ano, dias (mesmo nublados) e tipos de pele, para que possam prevenir e/ou diminuir os danos causados pela exposição aos raios ultravioleta.

2.3.5 Fator de Proteção Solar (FPS)

Segundo Flor (2007), a eficiência de um protetor solar está relacionada ao seu fator de produção solar (FPS), que indica quanto tempo o homem pode estar exposto ao sol sem risco a pele. Considerando as localizações geográficas, estações do ano, condições climáticas e períodos do dia, o uso de protetores solares pode ser aumentado. Um exemplo: uma pessoa de pele clara pode ficar exposta ao sol sem protetor solar durante 20 minutos. Para ficar 300 minutos exposto ao sol é necessário utilizar um FPS 15, pois de acordo com a equação 3:

$$\text{FPS} = 20 \times 15 = 300 \quad (3)$$

multiplica o valor do tempo de exposição ao sol sem proteção da pele pelo valor FPS, e se obtém em seguida a quantidade de tempo de exposição ao sol com proteção.

Um maior valor para FPS indica um maior tempo de proteção. O FPS dos protetores é definido em função da radiação UVB que é causador de eritemas (vermelhidão da pele). No ano de 1934 ocorreu o primeiro relato na utilização da equação 4 com o objetivo de avaliar a eficácia dos protetores solares. Em 1934 surgiu o primeiro relato de determinação da dose eritematosa na pele, realizada por Friedrich Ellinger, o que relatava que a determinação da dose mínima eritematosa na pele protegida e não protegida com uso dos antebraços e lâmpada de mercúrio, e indicava um coeficiente de proteção no qual decrescia em valor da medida em que a proteção aumentava, (Henne, 1983).

Após a primeira publicação do método, ocorreu o surgimento de novos métodos aperfeiçoados. A agência norte-americana FDA publicou o mais recente método de determinação de FPS que pode ser calculado pela equação 4:

$$FPS = \frac{DME (PELE COM PROTECAO)}{DME (PELE SEM PROTEÇÃO)} \quad (4)$$

onde DME = dose mínima eritematosa, ou seja, dose mínima necessária para ocorrer o eritema.

De acordo com Diffey (1996), a quantidade padrão de protetor solar por unidade de pele necessária para calcular o FPS em humanos é de 2 mg/cm². É necessária a aplicação de cerca de 30 a 40 g do produto por pessoa adulta, com tamanho e peso normais. A determinação do FPS é efetuada por testes in vivo e in vitro.

Mansur et al, 1986 relacionam a determinação do FPS nos seres vivos por meio da espectrofotometria. Os dados são obtidos dissolvendo os protetores solares em álcool com concentração de 0,2 µL/mL e por espectros de absorção. Para obtenção do FPS é utilizado a equação 5:

$$FPS_{ESPECTROFOTOMÉTRICO} = FC. \sum_{290}^{320} EE(\lambda). I(\lambda). Abs(\lambda) \quad (5)$$

onde FC = fator de correção (=10) apurado com a combinação de dois protetores solares de FPS conhecidos, de forma em que um creme contendo 8% de homossalato oferece 4% de FPS; EE(λ) = efeito eritemogênico da radiação no comprimento de onda λ; I(λ) = intensidade do sol no comprimento de onda λ e Abs(λ) = absorvância da solução no comprimento de onda λ.

Schalka e colaboradores (2009) publicaram um estudo que objetivou em avaliar a interferência da quantidade aplicada de dois fotoprotetores (com FPS de 15 e 30), seguindo metodologia proposta pelo FDA. Eles apontaram a existência de uma relação exponencial entre a quantidade aplicada e a variação no valor do FPS. Os autores desenvolvem uma equação matemática que estima a proteção atingida na prática pelo voluntário, onde toma como base os dados de FPS rotulados na embalagem e a quantidade aplicada.

Com referências nos estudos publicados por (Groves, 1979), os autores demonstraram por meio de espectrofotometria e de análises matemáticas que o valor da absorvância de um determinado protetor solar pode ser relacionado ao inverso do valor do FPS, conforme equação 6:

$$A = 1 - \frac{1}{FPS} \quad (6)$$

onde A = absorvância do produto.

Osterwalder 2009, afirmam que tal raciocínio proposto poderia ser efetivado de forma inversa, podendo analisar a transmitância (quanto de energia passa pelo protetor) ao invés da absorvância (quanto de energia é absorvida pelo protetor), determinada pela equação 7:

$$T = 1 - A \quad (7)$$

onde, T = transmitância.

Este raciocínio permite compreender a quantidade de energia que é atravessada pelo protetor solar com um determinado FPS, ou seja, a energia que atinge a pele, permitindo também relacionar as energias de diferentes FPS.

2.4 Carcinogênese Química

O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Essa doença apresenta altos percentuais de cura se detectado precocemente, entre eles os tumores de pele tipo não melanoma é o de maior ocorrência e de mais baixa mortalidade, (INCA, 2016).

Essa doença é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, sendo raro em crianças e negros, exceto aqueles que são portadores de doenças cutâneas anteriores. Já as pessoas de pele clara são mais sensíveis à ação dos raios solares, ou com doenças cutâneas prévias são as principais vítimas. Em 2013, foram contatados 1.769 mortes, equivalendo a 1.000 homens e 769 mulheres. Já no ano de 2016 existe uma estimativa de novos casos: 175.760, no qual são 80.850 homens e 94.910 mulheres (INCA, 2016).

De acordo com Silva, 2014 a carcinogênese química ocorre através de um processo lento, levando anos para que uma célula cancerígena se prolifere dando origem a um tumor visível. O processo de formação do tumor passa por três estágios descritos na tabela 1.

Tabela 1. Estágios de formação da carcinogênese (SILVA, 2014).

Estágio	As células
1-Iniciação	Sofrem ação de agentes cancerígenos que provocam modificações em alguns de seus genes;
2-Promoção	Geneticamente alteradas, sofrem o efeito de agentes chamados oncopromotores. São transformadas em células malignas, de forma lenta e gradual;
3-Progressão	Geneticamente alteradas se multiplicam de forma descontrolada e irreversível.

A biologia explica que uma célula normal pode sofrer alterações em seu DNA a chamada mutação genética. As células em que o material genético é alterado passam a aderir informações erradas no desenvolvimento de suas atividades o que acarreta uma anormalidade em seu comportamento, havendo uma multiplicação de maneira descontrolada, mais rápido que uma célula normal. Portanto, as crescentes produções dessas células formam tumores malignos. As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções do que as normais, (Silva, 2014). A figura 5 demonstra a formação de células cancerosas que vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções.

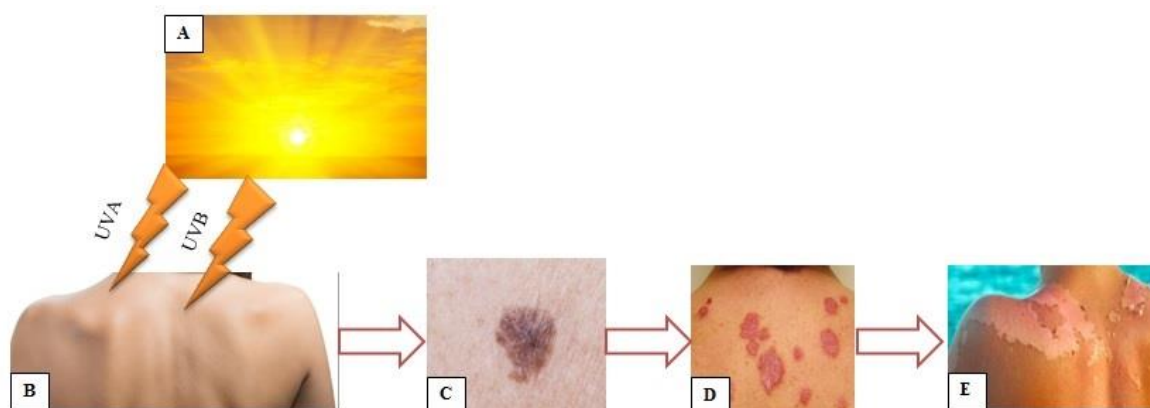


Figura 5. Formação do câncer de pele: (A) Emissão dos raios solares. (B) Pele humana atingida. (C) Primeiros sinais de Câncer. (D) Formação de células cancerosas. (E) Estágio final do câncer. **Fonte:** Autora (imagens internet).

A formação das células cancerosas é produzida quando substâncias químicas interagem com o DNA, ocorrendo a transferência de elétrons entre os orbitais moleculares HOMO e LUMO. O HOMO será o orbital constituinte do DNA e o LUMO o constituinte do carcinógeno. As moléculas DNA-guanina e melanina podem ser consideradas nucleofílicas, ou seja, perdem elétrons para o carcinógeno, (Bedor, 2007). O DNA é constituído por quatro bases nitrogenadas (guanina, citosina, timina e adenina). De acordo com Silva 2014, a guanina é a base nitrogenada que oferece maior energia para o HOMO, atuando como a maior doadora de elétrons. A tabela 2 demonstra os cálculos AM1 obtidos pelo autor que determinam os valores de HOMO e energia de ionização para as bases nitrogenadas.

Tabela 2. Energia de HOMO e I para as bases nitrogenadas (Silva 2014)

Base DNA	HOMO (eV)	I (eV) Koopmans
Adenina	-8,770	8,770
Citosina	-9,370	9,370
Timina	-9,610	9,610
Guanina	-8,680	8,680

Na Tabela 2, a energia de ionização (I) é calculada usando o teorema de Koopmans, sendo $I_{\text{koopmans}} = - \text{HOMO}$. De acordo com os valores de HOMO e I para todas as bases nitrogenadas, a guanina é a que apresenta o menor valor para a I, ou seja, maior valor para o HOMO, facilitando a doação de elétrons, (Silva, 2014).

Hoje, existem inúmeros tipos de câncer e podem estar diretamente ligados ao meio ambiente, ao consumo de alimentos, produtos cosméticos, cigarros, etc. Esses produtos contêm níveis significativos de agentes cancerígenos que são constantemente ingeridos ou usados pela população. Ao ingerir essas substâncias com potencial carcinogênico a população está exposta às possíveis formações de tumores malignos, já que esses agentes carcinogênicos são capazes de realizar alterações no DNA formando as neoplasias.

Os carcinógenos químicos são substâncias que podem reagir diretamente com o material genético sem necessitar de qualquer tipo de reação enzimática, ou indiretamente, não reagindo diretamente com o material genético, passando antes por um processo metabólico (Leão, 2001). Na carcinogênese química existem outras possibilidades de indução. As radiações ultravioletas (UV), raios gama (γ), raios-X, partículas radioativas e alguns tipos de vírus apresentam essa característica indutora da carcinogênese.

A maioria dos carcinógenos químicos sofre processo de metabolismo para então formar o último carcinógeno efetivo, onde este se liga covalentemente ao DNA resultando nos adultos, produto responsável pela formação do câncer (Andreas, 2005).

Apesar da radiação UV ser absorvida por vários tipos de cromóforos na pele como: melanina, DNA, RNA, proteínas e aminoácidos aromáticos (a tirosina e o triptofano, ácido urocânico, entre outros), o DNA é o principal alvo da radiação UV. Os cromóforos ao absorverem a radiação UV geram reações fotoquímicas diferentes e interações secundárias, envolvendo espécies reativas do oxigênio, que resulta em efeitos prejudiciais quando ocorre a exposição em excesso (Balogh apud, 2011).

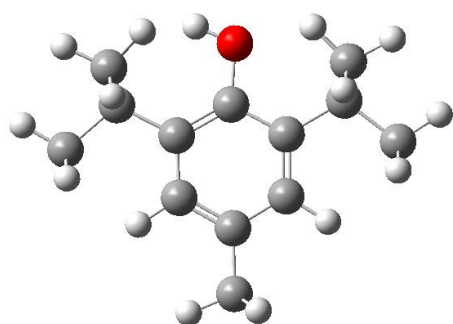
No entanto, é destacada a importância de estudar a interação de substâncias constituintes nos protetores solares com o DNA (guanina) das células da pele como também com a melanina já que a principal responsável pela proteção da pele. Esses protetores servirão como um bloqueio de proteção, impedindo que o DNA (guanina) seja diretamente atacado por uma espécie carcinogênica e eletrofílica, (Silva, 2014).

2.5 Por que estudar a absorção dérmica de protetores?

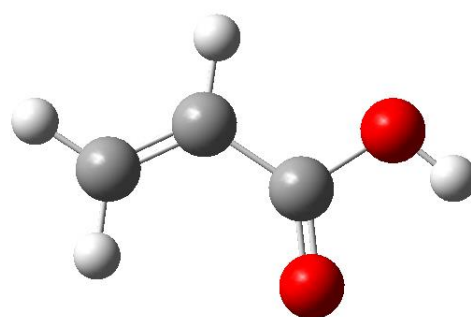
A busca constante por protetores solares com maior eficácia é algo notório pela população nacional. Os fabricantes desses produtos vêm oferecendo novos artefatos para comercialização. Há o questionamento sobre a qualidade desses produtos, os efeitos que podem causar na absorção dérmica e se realmente filtram os raios solares que são prejudiciais à saúde humana.

Considerando a complexa problemática, a causalidade foi estudada a partir de cálculos teóricos e comparada com dados experimentais. Os padrões químicos computacionais que examinam a interação de moléculas químicas constituintes nos filtros solares com o ácido desoxirribonucleico (DNA-guanina) e a melanina estão cada vez mais em evidência e oferecem uma opção viável para sistemas de vigilância sanitária por serem de baixo custo e prestar informações rápidas sobre as substâncias químicas examinadas. Essa metodologia de interação molecular já foi empregada com sucesso para descrever a atividade carcinogênica de uma diversidade de compostos (Silva, 2014) e (Leão, 1997).

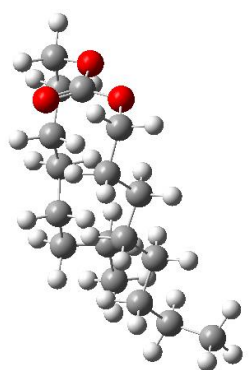
Nesta pesquisa serão analisadas a absorção dérmica, fator de proteção e a influência do comprimento de onda de absorção de seis diferentes marcas de protetores solares que serão identificadas como marca L, marca N, marca SX, marca SW, marca E, e marca La, com suas diversas composições moleculares. Foram selecionadas vinte e duas estruturas químicas presentes nos protetores solares. O critério de seleção das espécies foi às estruturas em que eram ativas em todas as marcas de protetores. A figura 6 demonstram as espécies investigadas.



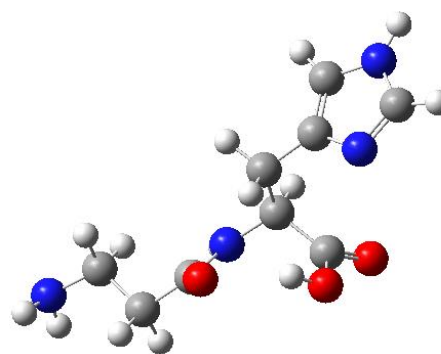
BHT



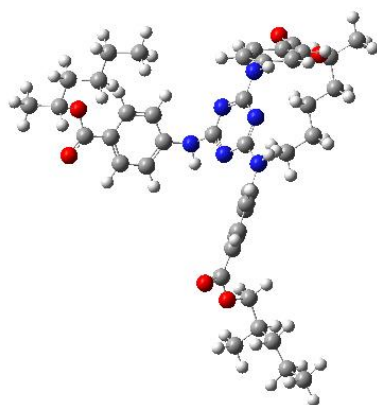
Carbomer



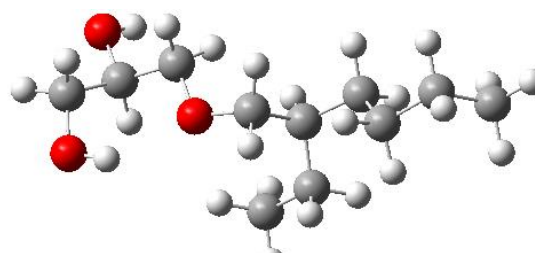
Carbonato de ditiprililo



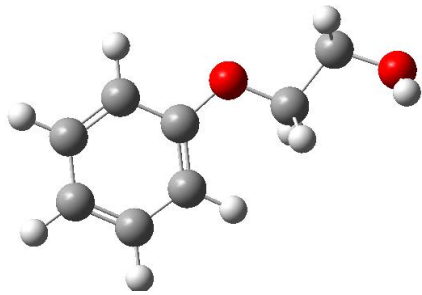
Carnosina



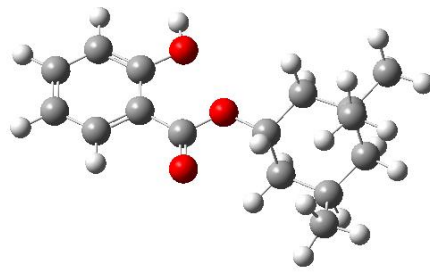
Etilhexil triazona



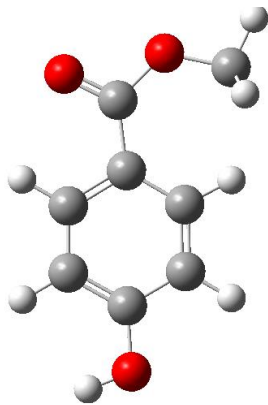
Etil-hexilglicerina



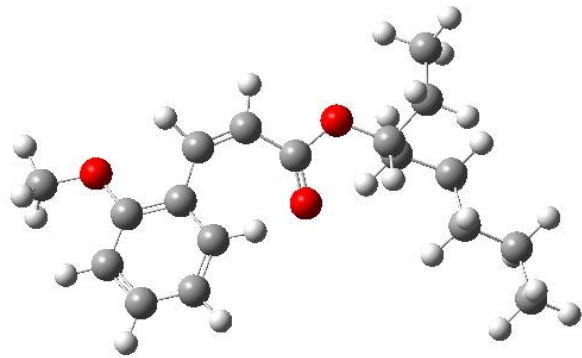
Fenoxietanol



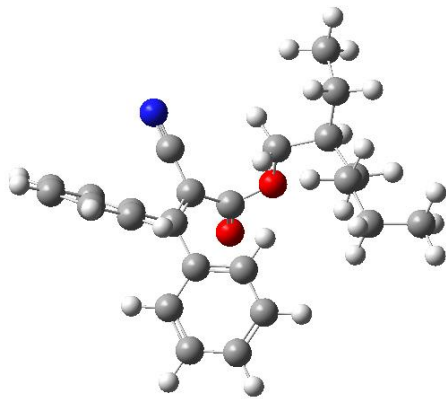
Homossalato



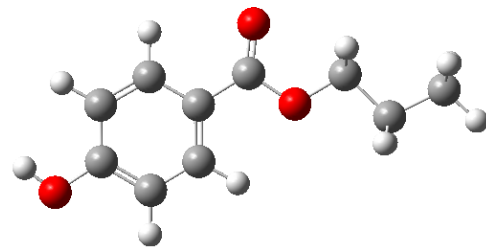
Metilparabeno



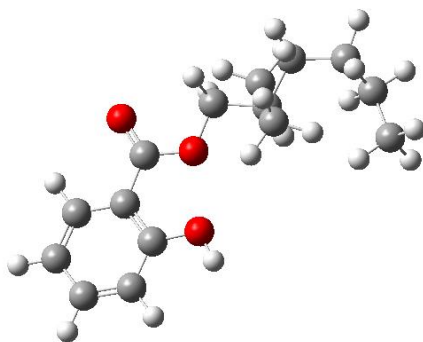
Metoxicinamato de etilhexilo



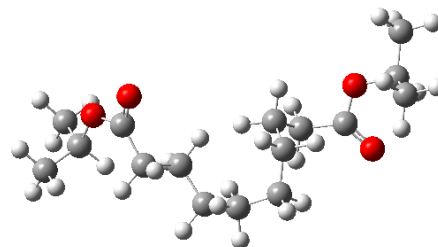
Octocrylene



Propilparabeno



Salicilato de etilhexilo



Sebacato de diisopropilo

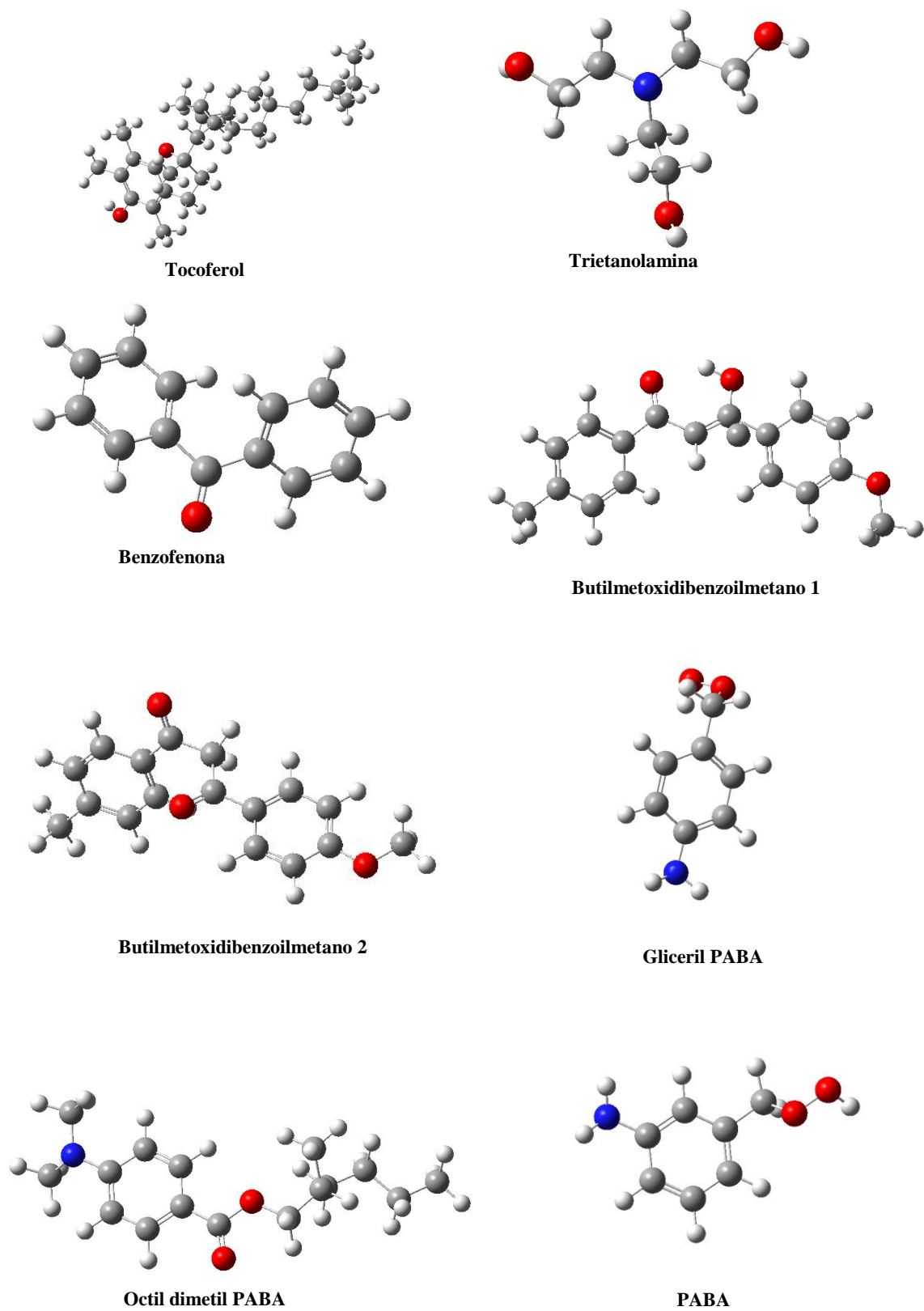


Figura 6. Estruturas moleculares existentes nos protetores solares investigadas

3.1 Teoria RVB

A teoria RVB (ressonância não sincronizada das ligações covalentes) foi constituída por Pauling. Esta teoria explica o mecanismo de transferência de elétrons que ocorre pela transferência de ligações químicas entre as moléculas, onde estas transições eletrônicas acontecem entre os orbitais de fronteira HOMO (orbital ocupado de mais alta energia) e LUMO (orbital desocupado de mais baixa energia), (Bronw, 2005). Como afirma Silva 2014, a teoria RVB considera dois tipos de ressonância a sincronizada, como o benzeno em que suas ligações são simultaneamente sincronizadas entre si, e a não sincronizada onde as ligações são transferidas através da transferência de elétrons de átomo para o outro. Neste trabalho, utilizaremos da teoria RVB para explicar a interação entre o protetor-DNA (guanina) ou protetor-melanina com base na ressonância não sincronizada das ligações covalentes.

3.1.1 Teoria RVB da interação protetor-DNA (guanina)

A teoria da ressonância não sincronizada das ligações covalentes (*Resonance Valence Bond* - RVB) será utilizada para explicar a interação entre o protetor solar e o DNA-guanina ou melanina. Para o desenvolvimento desta pesquisa iremos combinar os princípios da Teoria do Orbital Molecular de Fronteira (FMO) e a da RVB correlacionados com cálculos de orbitais moleculares. A interação entre o DNA-guanina ou melanina com o protetor solar ocorre através da transferência de elétrons entre os orbitais de fronteira, que é a transferência de um elétron do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) do DNA-guanina ou melanina para o orbital desocupado de mais baixa energia (LUMO) da molécula constituinte no protetor solar, descrita como ressonância não sincronizada para a transferência de elétrons entre o DNA-guanina e o protetor, (Bronw, 2005).

Quanto mais baixa for à energia do LUMO de uma substância, maior será o seu caráter eletrofílico, com grande afinidade eletrônica, o que é explicado pela facilidade energética do LUMO em receber elétrons. Em contrapartida, as substâncias nucleofílicas deverão possuir uma alta energia do HOMO, apresentando uma grande facilidade energética em doar elétrons, (Silva, 2014). Portanto, podemos entender a interação entre os orbitais de fronteiras do protetor-(DNA-guanina), já que o protetor recebe os elétrons doados pelo DNA-guanina ou melanina. É interessante ressaltar também que as moléculas nos filtros solares poderão interagir com DNA-guanina ou melanina com a finalidade de proteção, evitando um possível câncer.

3.2 Fatores que caracterizam as interações de protetor-DNA-guanina e protetor-melanina

Além de analisarmos o gap de energia do protetor isolado (Δ^*), protetor complexado com guanina (Δ^{**}) e complexado com melanina (Δ^{***}), a diferença de energia Δ é dada pelo LUMO e HOMO das moléculas isoladas ou complexadas. Serão analisadas outras propriedades eletrônicas e geométricas a serem investigadas nas moléculas existentes nos protetores solares como, gap de energia (ϵ) considerando o HOMO da guanina ou melanina e o LUMO da molécula protetora, afinidade eletrônica (A), potencial de ionização (I), atração eletrostática (Δq), permeabilidade da membrana celular (considerando os parâmetros de momento de dipolo elétrico (μ), coeficiente de partição [octanol-água] - LogP), energia de ligação (EL), volume molecular (V) e área superficial molecular (A). As propriedades mencionadas acima marcadas com (*) serão para o protetores isolados, enquanto que as marcadas com (**) para protetores complexados com DNA(guanina) e com (***) para protetor complexado com melanina.

A influência desses parâmetros (A, Δ , ϵ , I, Δq , μ , LogP, EL, V e A) na absorção dérmica será identificada através de um tratamento estatístico multivariado, conhecido como análise de componentes principais (ACP), e pela relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR). Essas análises estatísticas são utilizadas quando existe uma série de variáveis químicas e biológicas representando um conjunto multivariado de informações (MASSART, 1979). Os resultados obtidos serão confrontados com dados experimentais já descritos na literatura.

3.3 Métodos computacionais

A química computacional é, atualmente, uma ferramenta muito utilizada no campo da pesquisa em diferentes áreas da ciência. Os métodos computacionais são usados para explicar diversas problemáticas do campo da química tais como: carcinogenicidade química, química medicinal, supercondutividade, magnetismo, investigação das partículas elementares, etc. Aqui serão descritos os métodos computacionais a serem utilizados na elaboração deste trabalho, onde enfatizamos o método semi-empírico Austin model 1 (AM1), inicialmente utilizado para otimização das geometrias moleculares presentes nos protetores solares e cálculos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos através do *software* MOPAC (Molecular Orbital PACkage) 2016.

3.3.1 Métodos semi-empíricos

Os métodos semi-empíricos são baseados no método Hartree-Fock-Roothaan, que busca aproximações e empregam parâmetros obtidos com base em dados experimentais. Estes métodos são de grande importância na química computacional por facilitarem o tratamento de grandes moléculas, (Silva, 2014). Os parâmetros empíricos têm a vantagem de ser algo bem próximo ao experimental e oferecer a oportunidade de comparar os dois métodos, ofertando um maior entendimento de algumas complexidades da química. Os métodos mais utilizados são AM1, RM1 e PM7, pois são métodos que apresentam menos erros em suas análises, ou seja, apresentam uma eficácia na comparação de dados teóricos e experimentais. As análises das estruturas químicas propostas nesse estudo foram realizadas por meio de cálculos semi-empíricos utilizando o hamiltoniano AM1 (Austin Model 1), o método AM1 é utilizado para reproduzir dados experimentais para as moléculas analisadas.

3.3.2 Teoria do Funcional Densidade (DFT)

Para examinar se o método AM1 é conveniente para calcular as propriedades moleculares proposta nessa pesquisa, houve a necessidade de realizar uma comparação com os dados experimentais, os quais são escassos, dificultando a caracterização por essa via. Contudo, para realização de um comparativo com os cálculos AM1, realizaram-se cálculos utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A DFT foi estabelecida a partir de dois teoremas, o de Hohenberg e Kohn no ano de 1964, onde, eles ratificaram o princípio de densidade eletrônica o que denomina que as todas as informações podem ser obtidas em função de onda de muitos elétrons.

Segundo Silva 2014, a DFT podem-se estudar a estrutura eletrônica de sistemas vários corpos incluindo seu estado fundamental, onde podem ser determinadas por sua densidade eletrônica ρ , ao invés da função de onda ψ . A densidade eletrônica é determinada através de métodos funcionais, isto é, funções de outra função. A DFT é o método mais popular e versátil disponíveis para estudos de química computacional e física do estado sólido. Para determinar a energia exata de uma molécula com n elétrons em seu estado fundamental utiliza-se a equação 8:

$$E[\rho] = E_K + E_{P;e,N} + E_{P;e,e} + E_{XC}[\rho] \quad (8)$$

onde E_K é a energia cinética total; $E_{P,e,N}$ é a energia potencial elétron-núcleo; $E_{P,e,e}$ é a energia potencial elétron-elétron; $E_{XC}[\rho]$ é a energia de troca-correlação e considera os efeitos devido ao *spin*. Os orbitais usados para estabelecer a densidade eletrônica a partir da equação 9:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(r)|^2 \quad (9)$$

são computados pelas equações de Kohn-Sham, que são descobertas aplicando-se o princípio variacional à energia eletrônica:

$$\left\{ \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2}_{\text{Energia cinética}} - \underbrace{\sum_{j=1}^N \frac{Z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{j1}}}_{\text{Atração elétron-núcleo}} + \underbrace{\int \frac{\rho(r_2) e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}} dr_2}_{\text{repulsão elétron-elétron}} + \underbrace{V_{XC}(r_1)}_{\text{Potencial de troca-correlação}} \right\} \psi_i r_i = \epsilon_i \psi_i(r_i) \quad (10)$$

O potencial de troca-correlação V_{XC} é a derivada funcional da energia de troca-correlação:

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (11)$$

Para conferir a forma da densidade eletrônica, emprega-se uma superposição de densidades eletrônicas atômicas. V_{XC} é calculado admitindo-se a dependência entre a E_{XC} e a ρ , utilizando-se a aproximação da densidade local (*Local Density Approximation*, LDA):

$$E_{XC}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (12)$$

em que ϵ_{XC} é a energia de troca-correlação por elétron num gás homogêneo de densidade constante. Em seguida, as equações de Kohn-Sham são resolvidas.

Nota-se com o exposto, tornando-se claro que a energia é uma função da densidade eletrônica, isto é, $E[\rho]$, e esta depende da posição r , ou seja, $\rho(r)$. Função de uma função é chamada, no jargão matemático, de funcional, por isso essa teoria é conhecida como Teoria do Funcional da Densidade (DFT).

Observaremos que ambos os métodos de cálculos, AM1 e DFT, induziram resultados parecidos na análise dos compostos dos protetores solares. Esta concordância é um indicativo da confiabilidade dos cálculos químico-quânticos aqui alcançados.

3.4 Programas Computacionais

Nessa seção, serão descritos os programas computacionais usados na preparação das estruturas moleculares, os cálculos computacionais e estatísticos matemáticos. Por meio dos resultados alcançados através destes programas concretiza-se a análise do estudo investigado.

3.4.1 Hyperchem

O Hyperchem é um software usado na construção de modelagem molecular. Ele oferece uma série de vantagens desde a sua qualidade, flexibilidade e facilidade de manuseio, permitindo uma visualização e animação em 3D com cálculos computacionais.

3.4.2 ChemSketch - Advanced Chemistry Development (ACD LABS)

É um software de química usado na modelagem de moléculas pequenas. O ACD LABS fornece o gerenciamento analítico de dados. É uma ferramenta disponível de forma gratuita, mas além de desenho molecular possibilita calcular as propriedades moleculares (peso molecular, refatividade molar, densidade, constante dielétrica, polarizabilidade, etc), montagem de mecanismo de reação, nomenclatura e visualização em 3D. É utilizado também para calcular o logaritmo do coeficiente de partição (LogP).

3.4.3 MOPAC

O MOPAC é um programa computacional aplicado para programar algoritmos semi-empíricos da química quântica, e pode ser executado no Windows, Mac e Linux, disponível de forma gratuita. A versão atual é o MOPAC 2016, é capaz de realizar cálculos de pequenas moléculas e enzimas através do PM7, PM6, PM3, AM1, MNDO E RM1.

3.4.4 Statistica

O Statistica 8.0 é um programa utilizado para realização de cálculos matemáticos de estatística. Possibilita a realização de uma análise mais refinada do problema estudado. É uma ferramenta bastante abrangente, pois fornece análise, gerenciamento e visualização de processo de dados. Algumas das principais funções oferecidas pelo programa são: estatística descritiva, análise de dados exploratória, correlações, probabilidade, análise de resposta múltipla, métodos de regressão múltipla e estatística não-paramétrica. Pode ser utilizado apenas em ambiente Windows e Mac.

3.4.5 Avogadro

O Avogadro é um editor e visualizador de moléculas projetado para uso dentro as plataformas da química computacional, modelagem molecular, bioinformática, ciência de materiais e áreas relacionadas. Proporciona renderização flexível de alta qualidade e uma rica arquitetura de plugins.

3.4.6 Gaussian

O Gaussian 09W foi a versão mais recente do Gaussian utilizado neste trabalho. É um programa de estrutura eletrônica, usada por químicos, engenheiros químicos, bioquímicos, físicos e outros cientistas. A partir das leis fundamentais da mecânica quântica, Gaussian 09 prevê as energias, estruturas moleculares, frequências vibratórias e propriedades moleculares de moléculas e reações em uma ampla variedade de ambientes químicos. Podem ser executados cálculos utilizando métodos de mecânica molecular, semi-empíricos, ab initio HF e DFT em várias plataformas. Os modelos do Gaussian 09 podem ser aplicados a ambas as espécies e compostos que são difíceis ou impossíveis de se observar experimentalmente. Este programa usa funções atômicas do tipo gaussianas.

3.4.7 GaussView

O GaussView 5.0.8 utilizado neste trabalho é a interface visual para Gaussian 09. Permite construir geometrias de entrada, enviar otimizações de geometria, e analisar os resultados dos cálculos gaussianos. Podemos visualizar com esse programa os orbitais

moleculares, superfície de densidade eletrônica a partir de qualquer densidade calculada, superfície potencial eletrostática, superfície de propriedades magnéticas, cargas atômicas, momentos dipolo, animações dos modos normais correspondentes às frequências vibratórias, espectros, informação estereoquímica molecular, etc.

3.4.8 Computadores utilizados

Os cálculos AM1 foram efetuados com o *software* MOPAC 2016 através de uma máquina MS Windows 10 Pro 64-bits, processador Intel Core i3, CPU 6100U 2.30GHz, memória 4,0GB RAM, com HD sata de 1TB. Já os cálculos computacionais DFT foram efetuados com o *software* Gaussian 09 implementado no CENAPAD-SP.

3.5 Análise Estatística

Nessa seção estarão citados os métodos e padrões necessários para realização de uma ACP e QSAR.

3.5.1 Análise de Componentes Principais (ACP)

Análise de componentes principais (ACP) é um procedimento matemático usado para converter um conjunto observações de variáveis correlacionadas num conjunto de valores variados, chamados de componentes principais, (Silva, 2014). A ACP é uma técnica estatística que auxilia no melhor tratamento dos dados coletados durante a pesquisa. A utilização deste software possibilita investigar um trabalho de pesquisa com diferentes variáveis. Ela é usada na tentativa de escolher o conjunto de dados mais representativos por meio de combinações lineares das propriedades originais, reconhecendo assim, alguns padrões que os dados possivelmente apresentam.

Os autovetores da ACP são denominados pesos e representam a contribuição de cada eixo original na componente formada, o qual é chamada de componente principal. Os autovalores representam a quantidade de variância original explicada pelos respectivos autovetores. A PC1 (primeira componente principal) descreve o eixo de maior variância e a PC2 (segunda componente principal), ortogonal à PC1, representa o eixo com a segunda maior variância e assim por diante. As componentes principais vão ser escritas como uma combinação linear das propriedades, sendo os *loadings* os pesos que cada propriedade tem

para uma determinada componente principal e os *scores* as coordenadas que cada ponto possui ao longo de cada componente principal.

3.5.2 Cálculos dos Parâmetros Eletrônicos

A avaliação do princípio ativo dos protetores solares ocorreu através da ACP de parâmetros eletrônicos obtidos por meio de cálculos do tipo AM1 e DFT. Primeiramente, realizaram-se as análises dos compostos conhecidos experimentalmente (benzofenona, butil-metoxi-dibenzoil-metano-ona, gliceril PABA, octil-dimetil PABA, ácido p-aminobenzóico), os quais apresentavam parâmetros necessários para realizar um comparativo com as demais substâncias, dentre eles o comprimento de onda, que é a principal variável para reconhecimento da região de absorção dos fotoprotetores.

As energias dos orbitais moleculares de fronteira (OMF), HOMO e LUMO, podem descrever os índices de reatividade e estabilidade química, além de explicar como reações químicas ocorrem em termos de transferências de cargas.

O gap de energia, Δ , obtido através da diferença de energia (E) entre os OMF LUMO-HOMO segundo a equação 13, descreve a tendência de reatividade e estabilidade química.

$$\Delta = E_{LUMO (eV)} - E_{HOMO (eV)} \quad (13)$$

Contudo, para determinar o λ é necessário relacionar com outras propriedades eletrônicas e geométricas que interferem no λ , como por exemplo, o gap de energia LUMO-HOMO (Δ) que está diretamente relacionada ao comprimento de onda. De acordo com a equação 2, para determinar o gap de energia realiza-se a multiplicação de duas constantes (constante de Planck e velocidade da luz) dividida pelo comprimento de onda. Para determinar o comprimento de onda utilizar-se a equação 14:

$$\lambda = \frac{h \cdot v}{\Delta} \quad (14)$$

Através das equações 2 e 14, o gap de energia (LUMO-HOMO) (unidade de medida em elétron-volts=ev) é uma grandeza inversamente proporcional ao comprimento de onda, pois, quanto maior o λ de absorção (unidade de medida nanômetros=nm), menor será o seu gap de energia.

O potencial de ionização (I) expresso em eV é calculado por meio do HOMO da substância. O valor de HOMO (unidade de medida eV) é obtido por meio dos cálculos computacionais, dada pela seguinte equação 15:

$$I = -\text{HOMO} \quad (15)$$

A energia de ligação (EL) expressa em eV é determinada pela diferença entre a energia total do protetor complexado com a guanina ou melanina (Et PC) e a energia total do protetor isolado (Et P) e a energia total da guanina ou melanina isolada (Et C), dada pela equação 16:

$$EL = Et \text{ PC} - Et \text{ P} - Et \text{ C} \quad (16)$$

A atração eletrostática (Δq) é calculada por meio da diferença da carga mais positiva dos protetores ($q^+ p$) e o somatório de cargas mais negativas da guanina ou melanina ($q^- c$), essa atração determina a força de ligação, de acordo com a equação 17:

$$\Delta q = (q^+ p) - (\sum q^- c) \quad (17)$$

Os parâmetros como μ (em Debye), EL (em eV), V (\AA^3), A (\AA^2), como os demais descritos anteriormente podem ser obtidos através dos cálculos computacionais da química quântica por meio do método AM1 e DFT. Utilizando o software MOPAC 2016 podemos visualizar alguns dessas propriedades, conforme a figura 7:

```

GEOMETRY OPTIMISED USING EIGENVECTOR FOLLOWING (EF) .
SCF FIELD WAS ACHIEVED

          HEAT OF FORMATION      =          73.11259 KCAL/MOL =
305.90306 KJ/MOL
          TOTAL ENERGY          =          -4603.96552 EV
          ELECTRONIC ENERGY      =          -40245.93541 EV
          CORE-CORE REPULSION     =          35641.96989 EV
          GRADIENT NORM          =           0.03412 = 0.00464
PER ATOM
          DIPOLE                  =           4.32194 DEBYE
POINT GROUP: C1
          NO. OF FILLED LEVELS    =           72
          IONIZATION POTENTIAL    =           8.553420 EV
          HOMO LUMO ENERGIES (EV) =          -8.553 -0.370
          MOLECULAR WEIGHT        =          369.4656
          COSMO AREA              =          359.12 SQUARE
ANGSTROMS
          COSMO VOLUME            =          451.25 CUBIC ANGSTROMS

```

Figura 7. Demonstração dos cálculos obtidos através do MOPAC 2016

Já as figura 8a e 8b demonstra como são obtidos os cálculos pelo método DFT.

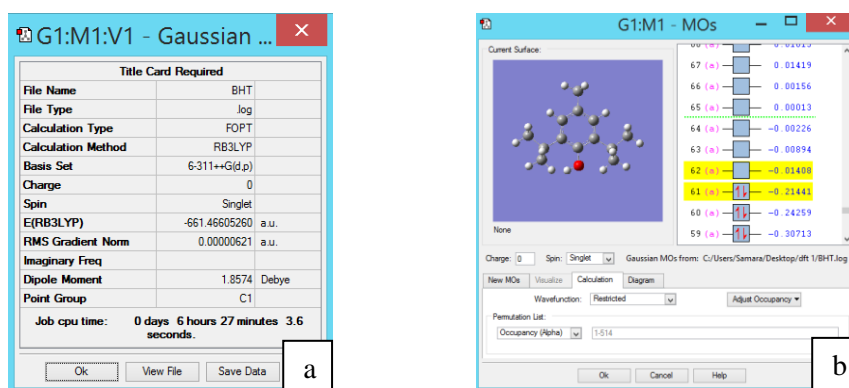


Figura 8. (a) Parâmetros obtidos pelo método DFT. (b) Determinação do HOMO e LUMO do composto protetor pelo método DFT.

É observado que todos os parâmetros necessários para a análise são obtidos pelos programas computacionais. Também foi analisado através de QSAR o LogP para os princípios ativos dos protetores.

3.5.3 Método QSAR

A QSAR é descrita por equações matemáticas desenvolvidas através de técnicas matemáticas, como a regressão linear múltipla (RLM). A RLM é um modelo matemático capaz de descrever a correlação de duas ou mais propriedades independentes, em função de uma propriedade dependente. É um método contido no programa Statistica no qual permite realizar uma variedade de combinações matemáticas por meio das propriedades químicas quânticas obtidas nos softwares computacionais. Com essa análise estatística permite-se ajustar modelos matemáticos para determinar uma variável independente, neste caso LogP, em função das outras propriedades independentes (as propriedades estruturais e eletrônicas calculadas aqui neste trabalho), de tal modo que se possa confrontar os resultados obtidos com a fórmula obtida (ou modelo matemático) e comparar com os dados experimentais. Do mesmo modo podemos utilizar o modelo matemático para calcular a propriedade de interesse (LogP) para outros compostos que não estejam no conjunto treino estatístico.

Portanto, o QSAR utiliza-se de um conjunto de variáveis, sendo que dessas, uma é a variável independente (aquela que se pretende determinar e também que possui dados experimentais para um comparativo), e as variáveis dependentes (as que são manipuladas para

o ajuste da equação). As figuras a seguir exemplificam como ocorre a obtenção das equações matemáticas pelo QSAR.

A figura 9 abaixo demonstra como são organizadas as informações. A coluna em preto são os compostos em estudo, em cinza são as propriedades encontradas e selecionadas para a pesquisa e em branco são seus respectivos valores.

	1	2	3	4
	Y	X	(1/A) ²	R/S
PE	5,1	307,09	0,759064	33,62054
CE	3,18	224,59	0,930028	23,8951
SP	1,16	172,43	1,073326	18,13335
PB	1,96	178,95	0,998883	19,09004
PA	5,8	386,56	0,83499	44,24908
RN	0,83	167,53	1,076501	18,61651

Figura 9. Organização das informações para construção do modelo QSAR

A figura 10 demonstra que após a organização dos dados para realização do QSAR deve-se seguir uma sequência de passos. Primeiro clicar em STATISTICS (estatísticas) e segundo selecionar a opção MULTIPLE REGRESSION (regressão múltipla). Em terceiro é aberto um janela conforme a figura 10.

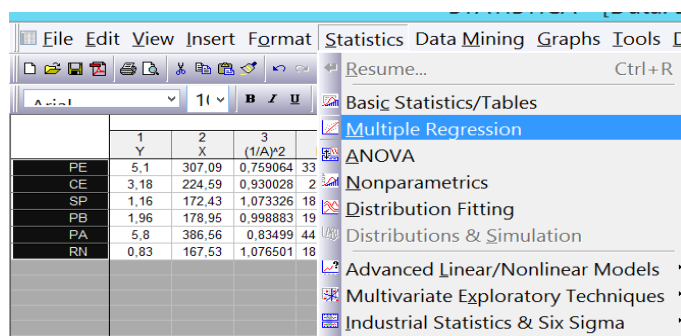


Figura 10. Demonstração de como realizar o QSAR

Em seguida ao abrir a janela demonstrada na figura 11, clica-se na opção VARIABLES (variáveis), ao selecionar essa alternativa ocorre à abertura de uma nova janela da figura 12.

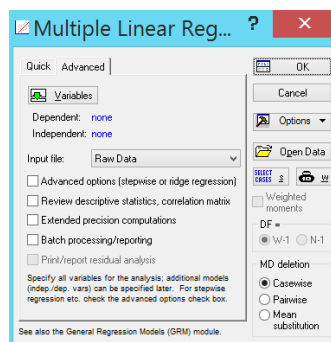


Figura 11. Janela que demonstra como selecionar as variáveis

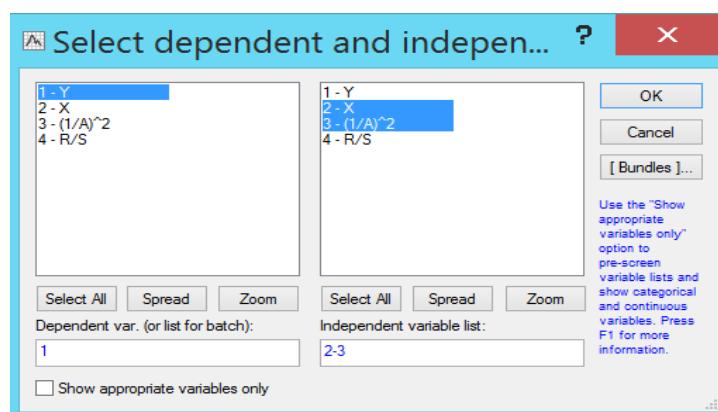


Figura 12. Seleção das variáveis independente e dependente

No caso da Figura 12 ocorre a seleção das variáveis. A variável independente que esta situada na primeira coluna e as variáveis dependentes localizada na segunda coluna. Após a seleção de ambas as variáveis clica-se em OK e retorna para a janela da figura anterior (Figura 11) clicando em OK novamente, fazendo um direcionamento para a aba da figura 13.

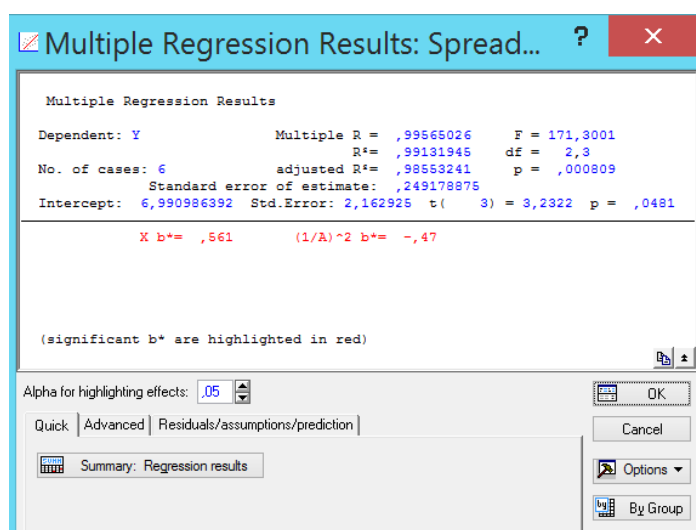


Figura 13. Valores de ajuste da equação

A figura 13 mostra os valores de ajuste do modelo e a relevância da combinação das variáveis escolhidas. O que permite ajustar o modelo até um valor igual ou próximo a 100%, o que caracteriza um bom modelo QSAR. É necessário testar uma diversidade de conjuntos para um melhor aprimoramento da equação, tornando o modelo mais robusto e com melhor nível de ajuste. A opção QUICK (rápido) comporta o acesso aos valores observados (experimentais) e os previstos (calculados ou teóricos) permitindo verificar se o modelo proposto está bem ajustado, conforme a figura 14.

Predicted & Residual Values (Spreadsheet)			
Dependent variable: Y			
Case No.	Observed Value	Predicted Value	Residual
PE	5,100000	5,288115	-0,188115
CE	3,180000	2,926287	0,253713
SP	1,160000	1,168266	-0,008266
PB	1,960000	1,813153	0,146847
PA	5,800000	5,753706	0,046295
RN	0,830000	1,080474	-0,250474
Minimum	0,830000	1,080474	-0,250474
Maximum	5,800000	5,753706	0,253713
Mean	3,005000	3,005000	0,000000
Median	2,570000	2,369720	0,019014

Figura 14. Obtenção dos valores observados e previstos

Na figura 15 é apresentado o gráfico com os valores observados e os previstos, o que admite uma melhor visualização dos mesmos.

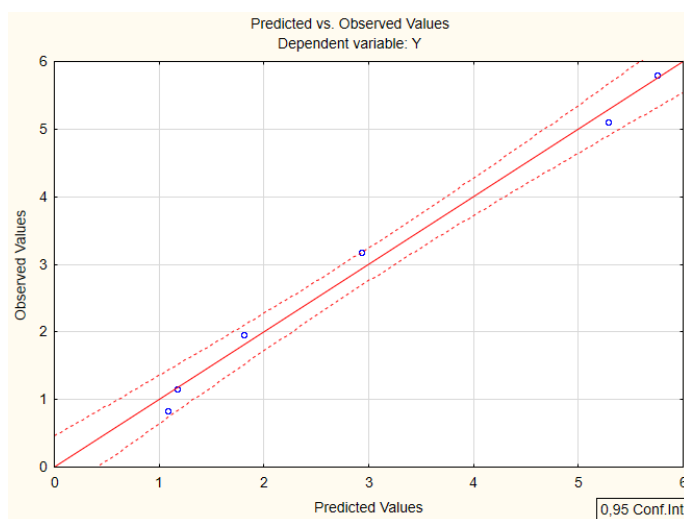


Figura 15. Gráfico dos valores observados e os previstos

Já na figura 16 são apresentados os valores (coeficientes de ajustes da RLM) de cada propriedade independente utilizada e seu intercepto, determinando assim a equação final.

Regression Summary for Dependent Variable: Y (Spreadsheet2)						
R= ,99565026 R ² = ,99131945 Adjusted R ² = ,98553241						
F(2,3)=171,30 p<,00081 Std.Error of estimate: ,24918						
N=6	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(3)	p-value
Intercept			6,99099	2,162925	3,23219	0,048136
X	0,561483	0,107179	0,01304	0,002490	5,23876	0,013538
(1/A) ²	-0,469293	0,107179	-7,52041	1,717532	-4,37861	0,022049

Figura 16. Valores utilizados para determinar a equação

Na figura 16 estão distribuídos todos os valores necessários para expressão da equação, sendo que os dados coletados para construção da equação são os da coluna B, obtendo os resultados das variáveis independentes e o intercepto. Assim, permite-se construir a seguinte equação (vale ressaltar que este é apenas um modelo demonstrativo) 18:

$$Y = 0,013 X - 7,520 \left(\frac{1}{A}\right)^2 + 6,991 \quad (18)$$

onde, Y é a variável dependente; 0,013 é o valor de correção para a variável independente X; 7,520 é o valor de correção da variável independente $\left(\frac{1}{A}\right)^2$; e 6,991 é o intercepto. Contudo, toda a equação proposta pelo QSAR necessita de um extenso número de combinações.

Como propriedades independentes, podem ser utilizadas propriedades eletrônicas e estruturais tais como: afinidade eletrônica, energia de ionização, gap de energia, atração eletrostática, momento de dipolo elétrico, energia de ligação, volume e área. A correlação das propriedades independentes com a dependente (como exemplo para LogP) possibilita prever o valor teórico de uma determinada propriedade experimental. Essas previsões são obtidas por meio do modelo matemático gerado pela RLM, com o uso do QSAR.

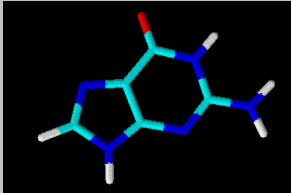
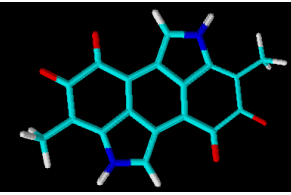
4.1 Avaliação das propriedades eletrônicas e geométricas obtidas dos princípios ativos nos protetores solares

A formulação de protetores solares orgânicos pode conter diferentes moléculas, isso vai de acordo com o fabricante e sua faixa de proteção da radiação UV. As moléculas orgânicas são utilizadas para absorver as radiações UVA e/ou UVB. No entanto, existem aqueles que podem absorver ambas as radiações. No caso dos protetores inorgânicos, estes são formulados para absorverem e refletirem as radiações, onde os tamanhos das partículas influenciam na sua dispersão. Como dito anteriormente, os filtros solares não oferecem proteção contra a radiação UVC devido a sua “não penetração” na superfície terrestre, (Flor, 2007).

O potencial protetor das moléculas constituintes em diferentes marcas de protetores solares foi avaliado através de uma ACP de parâmetros geométricos e eletrônicos obtidos por cálculos de química quântica a nível AM1 e DFT. De início, foi realizada uma ACP para todas as estruturas selecionadas no estudo: (BHT [Di-terc-butil-metil-fenol], Benzofenona, Butil-metoxi-dibenzoil-metano, Carbomer, Carbonato de ditiprililo, Carnosina, Etilhexil-triazona, Etil-hexilglicerina, Fenoxietanol, Gliceril PABA, Homossalato, Metil-parabeno, Metoxicinamato de etilhexilo, Octil-dimetil PABA, Octocrylene, PABA [ácido 4-aminobenzóico], Propil-parabeno, Salicilato de etilhexilo, Sebacato de diisopropilo, Tocoferol, Trietanolamina). Todas as estruturas foram modeladas e otimizadas para execução dos cálculos computacionais.

Contudo, a proteção solar está ligada a interação das substâncias protetoras com a pele (DNA-guanina ou melanina). Para compreender se tal composto fornece a devida proteção deverá relacionar o gap de energia das substâncias e o comprimento de onda, observando a sua faixa de proteção. Através dos resultados obtidos aqui neste trabalho e estudos recentes com os orbitais de fronteira, HOMO, é possível verificar na Tabela 3 que a melanina aqui calculada é uma molécula mais nucleofílica comparada à guanina (Silva, 2014), facilitando a doação de elétrons, com baixo valor de I.

Tabela 3. Energia de HOMO e I para DNA-guanina e melanina.

Moléculas	HOMO (eV)	I _{koopmans} (eV)	Referência
<p>DNA-guanina</p> 	-8,680	8,680	Silva, 2014
<p>Melanina</p> 	-7,809	7,809	Calculado aqui neste trabalho

De acordo com a Tabela 3, as substâncias integrantes nos protetores poderá se ligar mais facilmente com a melanina do que o DNA-guanina, visto que a melanina fornecerá à pele uma melhor proteção contra a radiação, devido ao seu alto valor para HOMO e menor para I, facilitando a doação de elétrons entre as espécies. Já em relação ao DNA-guanina, as substâncias protetoras se ligam como forma de impedir a retirada de elétrons, criando uma espécie de proteção.

Em termos do modelo apresentado, devemos observar que quanto mais próximo for à energia do HOMO das moléculas nucleofílicas e do LUMO das substâncias protetoras, mais facilmente ocorrerá a reação de transferência de elétrons. Na Figura 17 é representado um esquema de como ocorre à interação da radiação UV com os elétrons da melanina sem o agente protetor.

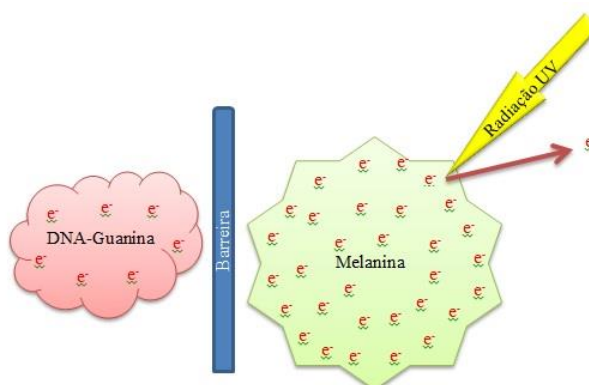


Figura 17. Interação da radiação UV com os elétrons da melanina sem o agente protetor. **Fonte:** Autora.

A radiação UV busca interagir mais rapidamente com moléculas ricas em elétrons, nesse caso a melanina. Ao adquirir estabilidade de reação nesta interação, a melanina doa

elétrons ficando uma molécula ionizada, criando uma barreira de proteção e impedindo que os elétrons sejam removidos do DNA-guanina. Essa proteção é importante, pois se a radiação provocar a ionização do DNA-guanina ocorrerá uma mutação biológica. Essa mutação ocorre principalmente devido o efeito da exposição prologada da radiação UV, provocando o câncer, (Schalka, 2011).

Na Figura 18 é representado um esquema de como ocorre à interação da radiação UV com o agente protetor.

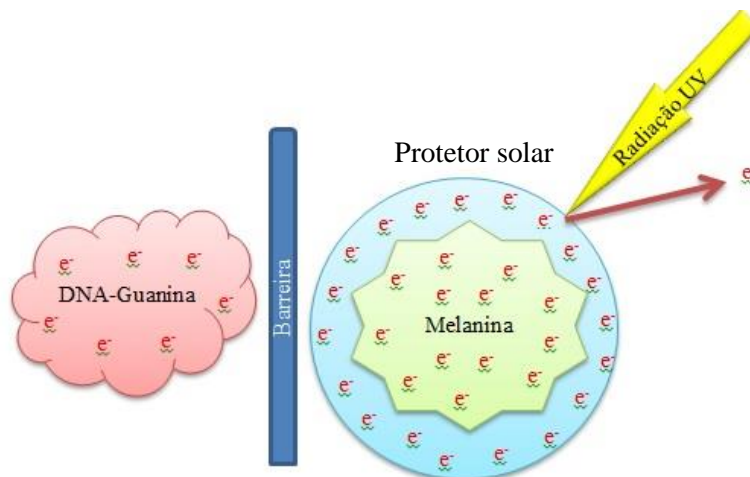


Figura 18. Interação da radiação UV com o agente protetor. **Fonte:** Autora.

No entanto, apesar da melanina criar uma proteção para o DNA-guanina, à mesma fica exposta a radiação direta, ocorrendo à possibilidade de criação de melanomas. Nesse caso, é importante utilizar substâncias que forneçam uma proteção à melanina com finalidade de proteger as células contra a radiação direta. O filtro solar agirá como uma proteção à melanina, absorvendo e/ou refletindo a radiação, tornando-a uma energia da radiação menor.

Os parâmetros eletrônicos dos agentes protetores isolados(*) e complexados com DNA-guanina(**) e melanina(***) por meio de cálculos AM1 podem ser observados na tabela 4a e 4b representado por seus símbolos (A-U).

Tabela 4a. Propriedades eletrônicas e geométricas (AM1) dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina.

Agente Protetor	Símbolo	I*	I**	I***	EL**	EL***	A*	A**	A***	V*	V**	V***
Etil-hexilglicerina	A	10,6	8,77	7,95	-605,5	-382,1	265,7	408,9	545,2	289,5	459,4	631,9
Carbonato de ditiprilo	B	10,9	8,19	7,47	-188,2	-188,3	346,5	472,1	577,0	421,8	585,7	728,5
Sebacato de diisopropilo	C	10,8	8,88	7,55	-300,8	-188,4	366,4	507,9	596,2	394,3	585,5	738,0
Trietanolamina	D	9,39	8,83	8,09	-605,6	-382,1	195,4	331,3	475,0	198,0	374,7	544,7
Carbomer	E	11,2	8,23	7,51	-188,2	-188,3	106,6	239,7	363,9	90,3	252,3	426,3
Carnosina	F	9,25	8,19	7,43	-188,5	-188,6	250,8	366,2	494,1	268,2	429,3	611,2
Fenoxietanol	G	9,13	8,77	8,14	-605,4	-382,1	178,6	324,9	455,0	172,4	340,1	523,6
Benzofenona	H	9,86	8,43	7,56	-300,7	-188,5	216,6	338,3	477,3	224,6	384,5	566,0
Metilparabeno	I	9,68	8,77	7,54	-304,4	-188,4	178,9	315,1	440,2	178,9	344,4	519,3
Propilparabeno	J	9,51	8,80	7,37	-304,3	-188,4	221,7	364,6	473,1	220,3	390,1	560,5
BHT	K	8,62	8,55	7,87	-30,9	-382,3	267,6	359,1	519,9	307,1	451,3	660,3
Salicilato de etilhexilo	L	9,45	8,75	7,28	-304,3	-188,4	295,0	433,2	547,6	328,9	499,1	672,6
Homossalato	M	9,41	8,64	8,39	-304,3	-190,4	293,5	438,9	550,1	335,5	513,5	691,6
Butilmetoxidibenzoilmetano	N	9,41	8,43	7,52	-301,1	-188,7	305,3	430,9	561,8	326,6	489,6	669,4
PABA	O	8,62	8,53	7,89	-606,0	-382,9	173,8	296,8	453,5	167,5	344,9	513,9
Gliceril PABA	P	8,65	8,63	7,89	-606,1	-382,9	171,6	290,6	444,3	168,6	344,8	516,1
Metoxicinamato de etilhexilo	Q	8,97	8,07	8,29	-303,3	-190,3	353,2	481,8	574,5	386,6	569,5	761,2
Tocoferol	R	8,32	8,72	7,83	-605,2	-383,7	509,0	615,3	726,9	616,1	797,9	989,9
Etilhexil triazona	S	9,34	8,75	7,32	-304,2	-188,5	762,3	928,0	1012,7	943,5	1105,8	1266,4
Octil dimetil PABA	T	8,73	7,18	7,21	-302,5	-188,4	326,9	452,4	571,3	355,7	526,9	697,9
Octocrylene	U	9,55	8,76	7,41	-304,4	-188,5	390,9	505,6	622,4	476,2	639,8	818,2

I= Energia de Ionização

EL= Energia de Ligação

A= área

V= Volume

*= Composto Isolado

**= Composto ligado à guanina

***= Composto ligado à melanina

Tabela 4b. Propriedades eletrônicas e geométricas (AM1) dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina.

Agente Protetor	Símbolo	ϵ^{**}	ϵ^{***}	Δ^*	Δ^{**}	Δ^{***}	μ^*	μ^{**}	μ^{***}	Δq^{**}	Δq^{***}
Etil-hexilglicerina	A	11,10	-3,20	12,99	8,33	5,62	3,54	4,79	1,44	0,40	2,77
Carbonato de ditiprilo	B	9,82	-4,26	12,11	7,83	5,39	0,87	4,61	3,99	0,58	2,95
Sebacato de diisopropilo	C	9,85	-4,41	12,01	7,46	5,58	3,63	7,38	3,99	0,49	2,86
Trietanolamina	D	10,92	-3,50	11,63	8,33	5,74	1,52	4,94	1,71	0,39	2,76
Carbomer	E	8,57	-5,56	11,08	6,92	5,45	1,91	5,29	4,98	0,43	2,80
Carnosina	F	9,38	-4,78	9,95	7,43	5,48	5,53	3,21	4,29	0,48	2,86
Fenoxietanol	G	9,06	-5,37	9,51	8,32	5,74	1,73	5,57	2,72	0,40	2,77
Benzofenona	H	8,21	-6,07	9,39	7,84	5,59	2,98	5,08	6,38	0,49	2,86
Metilparabeno	I	8,38	-5,83	9,37	7,50	5,53	4,52	3,68	5,17	0,53	2,90
Propilparabeno	J	8,31	-5,78	9,15	7,53	5,42	1,26	7,17	6,13	0,54	2,91
BHT	K	9,20	-5,06	9,13	8,18	5,58	1,41	4,32	1,99	0,41	2,78
Salicilato de etilhexilo	L	8,34	-5,75	9,11	7,54	5,41	3,42	7,06	8,69	0,54	2,91
Homossalato	M	8,35	-6,26	9,08	7,56	5,93	3,13	5,20	2,99	0,54	2,91
Butilmetoxidibenzoilmetano	N	8,26	-6,00	8,99	8,04	5,58	4,96	4,01	7,28	0,47	2,84
PABA	O	9,06	-5,20	8,99	8,03	5,58	1,44	6,53	1,74	0,38	2,75
Gliceril PABA	P	8,98	-5,28	8,95	8,26	5,58	3,61	6,11	1,48	0,38	2,75
Metoxicinamato de etilhexilo	Q	8,45	-6,17	8,74	7,75	5,94	2,38	5,78	5,70	0,53	2,90
Tocoferol	R	9,00	-5,26	8,64	8,33	5,58	0,60	8,31	1,53	0,40	2,77
Etilhexil triazona	S	7,90	-6,27	8,57	7,56	5,49	7,31	12,54	12,29	0,54	2,91
Octil dimetil PABA	T	8,46	-5,60	8,52	5,95	5,38	3,59	4,78	9,43	0,54	2,91
Octocrylene	U	7,62	-6,58	8,49	7,51	5,52	5,22	3,74	9,64	0,53	2,91

ϵ = Gap de energia (LUMO-HOMO) composto ligado

Δ = Gap de energia

μ = Dipolo

Δq = Atração eletrostática

*= Composto Isolado

**= Composto ligado à guanina

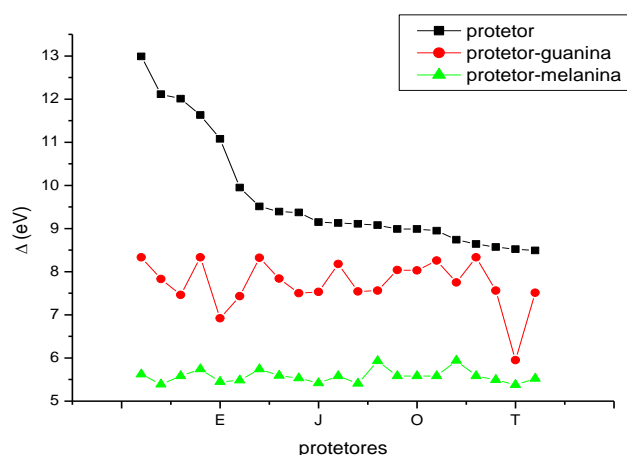
***= Composto ligado à melanina

Nos resultados obtidos é verificado que a energia do HOMO da molécula melanina se encontra bem mais próximo ao LUMO do agente protetor (com valores baixos para ϵ quando os agentes protetores são complexados com melanina) do que o HOMO da guanina. Esta maior proximidade deverá favorecer a reação de transferência de elétrons da melanina para o

agente protetor com melhor interação entre as espécies reagentes, criando uma barreira de proteção ao DNA-guanina contra as radiações UV.

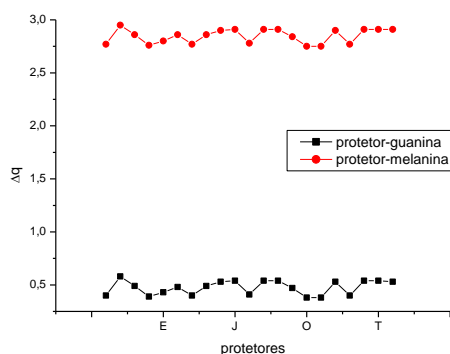
Com relação ao Δ dos agentes protetores isolados e complexados com o DNA-guanina ou melanina, quanto mais baixo o valor do Δ , maior a interação entre as espécies reagentes. É observado no gráfico 1 que os agentes protetores complexados com melanina apresentaram valores mais baixos para o gap de energia, deste modo são mais interativos e reativos favorecendo uma melhor transferência de elétrons, enquanto as que exibem valores de gap mais altos, como o caso dos agentes protetores complexados com DNA-guanina, são considerados menos reativos e, portanto, mais estáveis.

Gráfico 1. Agentes protetores em função do Δ



A Δq representa o possível sítio de interação entre as espécies reagentes, quanto maior o seu valor, maior a interação entre as espécies. Dentre os agentes protetores complexados com DNA-guanina ou melanina, os que apresentam valores mais altos para Δq são os complexados com melanina, conforme o gráfico 2.

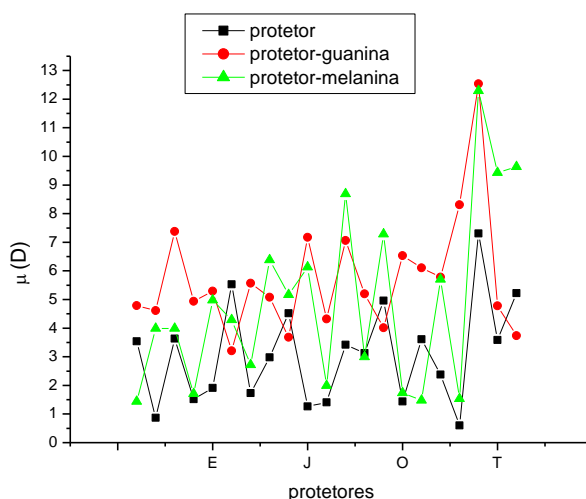
Gráfico 2. Agentes protetores em relação à Δq



De acordo com o gráfico 2, os protetores ligados com melanina apresentam valores altos para Δq em função de sua natureza polar, bem como a facilidade de formar ligações de hidrogênio com a melanina. Isto também é explicado, pelo fato de que os agentes protetores complexados com melanina servirão para bloquear a chegada da radiação UV ao DNA-guanina, impedindo que ocorra a doação de elétrons do DNA-guanina, evitando um possível câncer.

Já o μ que descreve a natureza da molécula em polar ou apolar, quanto menor for o seu valor, mais apolar será a substância, apresentando maior permeabilidade na membrana celular. O gráfico 3 expressa a relação do μ com os agentes protetores.

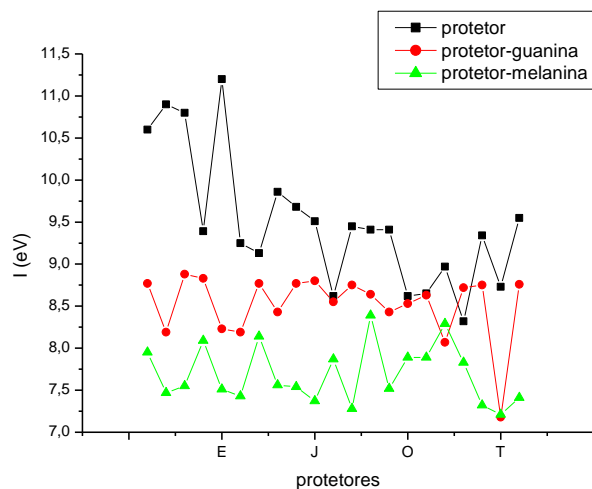
Gráfico 3. Protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina em função de μ



Na tabela 4b e gráfico 3 é possível perceber claramente que a maior parte dos agentes protetores complexados com melanina apresentaram valores baixos para o μ , estes complexos são de naturezas apolares e mais solúveis em meios apolares. A natureza apolar desses complexos caracteriza que não serão solúveis em água e sais minerais (substâncias químicas polares), onde o tempo de exposição na pele será maior dificultando a sua retirada.

O I é a energia mínima necessária que deve ser fornecida para uma espécie química doar um elétron de sua estrutura eletrônica, logo quanto mais baixo for o valor do seu I, mais fácil será arrancar um elétron, ou seja, esta espécie irá permitir a retirada de elétrons de sua estrutura eletrônica com muita facilidade, o gráfico 4 relaciona a os filtros solares com o I.

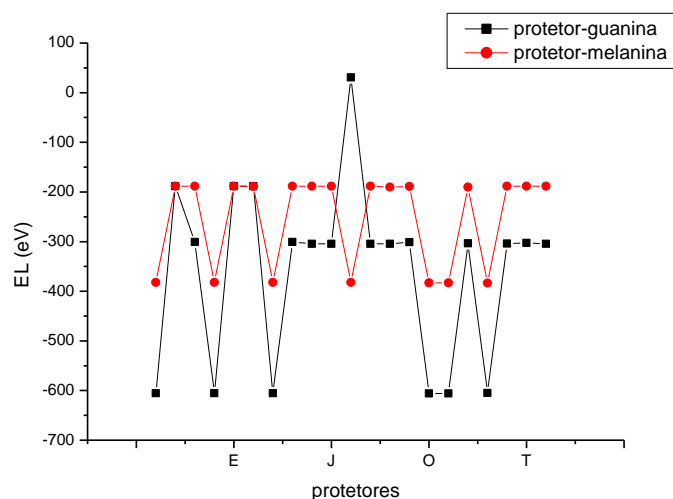
Gráfico 4. Protetores em função de I



No gráfico 4, os agentes protetores isolados apresentam valores altos para I, porém, quando complexados com melanina apresentam valores mais baixos para I, possuindo pouca afinidade por elétrons, e comportando-se como bons doadores de elétrons.

A EL está associada à estabilidade do complexo formado entre as espécies, agente protetor coordenado com DNA-guanina ou melanina, demonstrado no gráfico 5.

Gráfico 5. Substâncias protetoras em função de EL



Nos resultados para energia de ligação representados no gráfico 5, se torna maior para os complexos entre agentes protetores diretamente ligados com a melanina, indicando uma melhor estabilidade química de interação.

As propriedades geométricas como área superficial (A) e volume molecular (V), indicam que com o aumento destas propriedades, o agente protetor criará uma camada superficial de proteção sobre a pele. Para que os agentes protetores possam interagir diretamente com a parte interna da pele (onde se encontra a melanina) é necessário apresentar baixos valores para V e A. O gráfico 6 e 7 mostram a interação de A e V na criação da camada protetora.

Gráfico 6. Influência do V nos agentes protetores

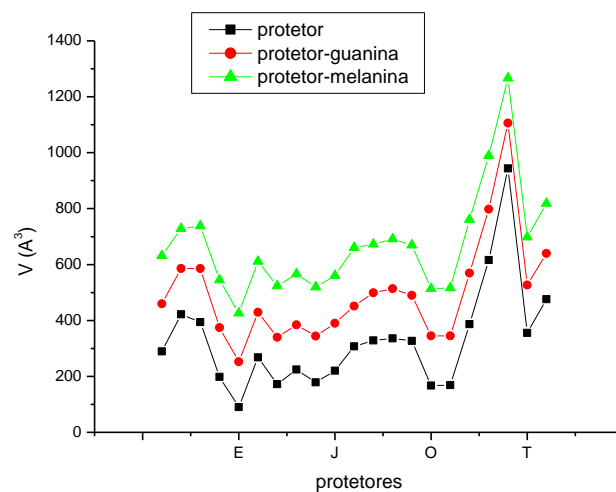
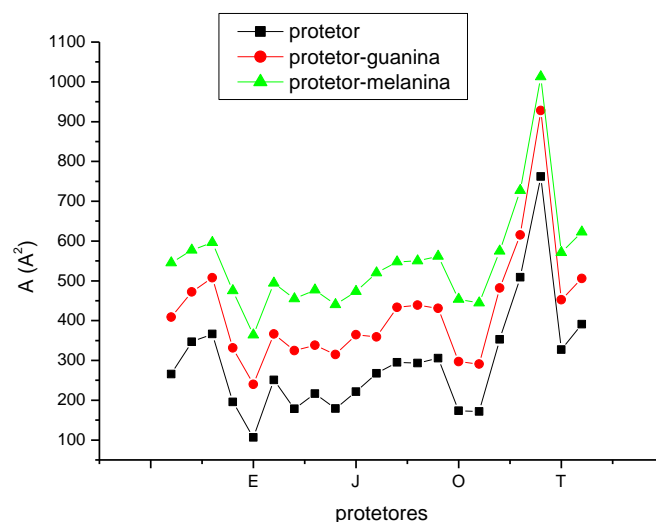


Gráfico 7. Relação da A com os agentes protetores



No entanto, os resultados apresentados aqui neste trabalho indicam altos valores para V e A nos gráfico 6 e 7, respectivamente, o que identifica a criação de uma camada protetora maior. Para que o volume e a área dos protetores diminuam é necessário que ocorra a

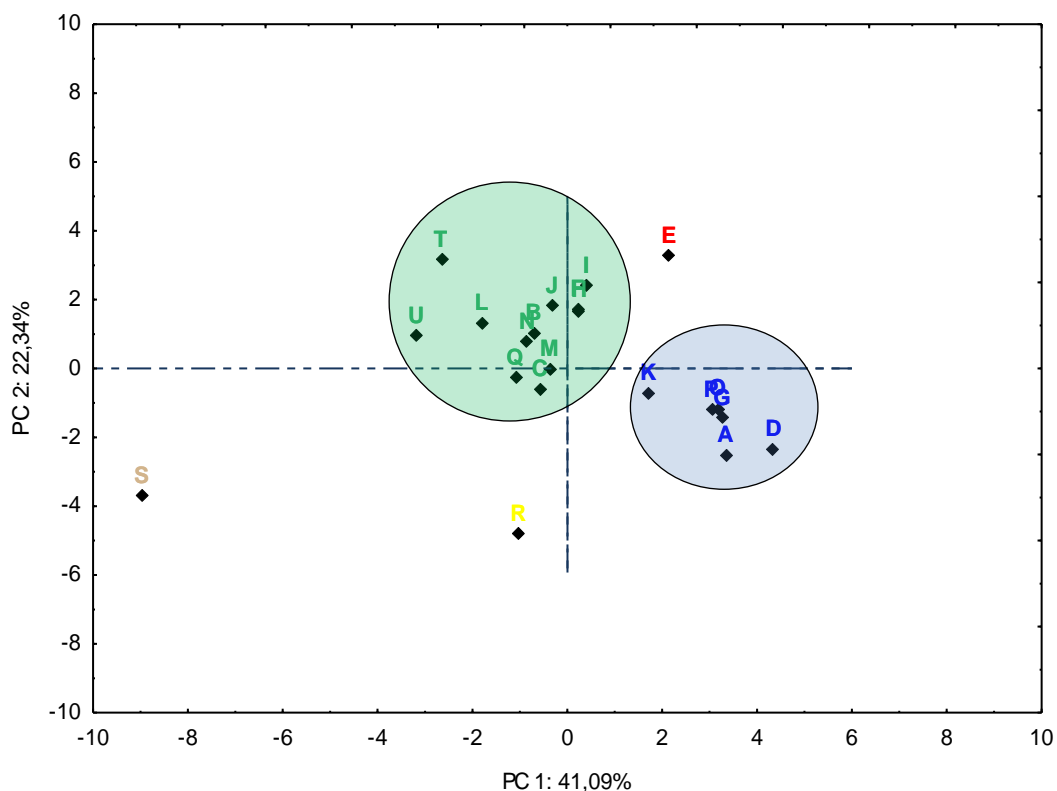
interação com a radiação UV, fazendo com que o protetor absorva a energia de radiação tornando-a uma energia menor e assim enviando pequenas partículas das substâncias protetoras para o interior da pele favorecendo a interação protetor-melanina.

Com isso, finalizamos a discussão dos parâmetros eletrônicos e geométricos disponibilizados na Tabela 4a e 4b dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina. Em seguida será descrito a ACP envolvendo as propriedades estudadas aqui neste trabalho.

4.2 ACP dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina obtidas a nível AM1

As propriedades eletrônicas e geométricas (obtidas a nível AM1) dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina foram incluídas na ACP com uma análise gráfica dos *scores* (Gráfico 8). Na primeira componente principal (PC1) e na segunda componente principal (PC2) temos como resultado a combinação linear de todas as propriedades obtidas na Tabela 4a e 4b.

Gráfico 8. *Scores*: ACP dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtidos a nível AM1. As letras correspondem aos compostos indicados na Tabela 4a e 4b.



A PC1 contribui mais efetivamente para a separação dos agentes protetores. A PC1 apresentou 41,09% da variância total enquanto que a PC2 foi composta por 22,34% da variância total, totalizando para as duas componentes principais 63,43% da variância total. A tabela 5 mostra a contribuição das propriedades na PC1 e na PC2.

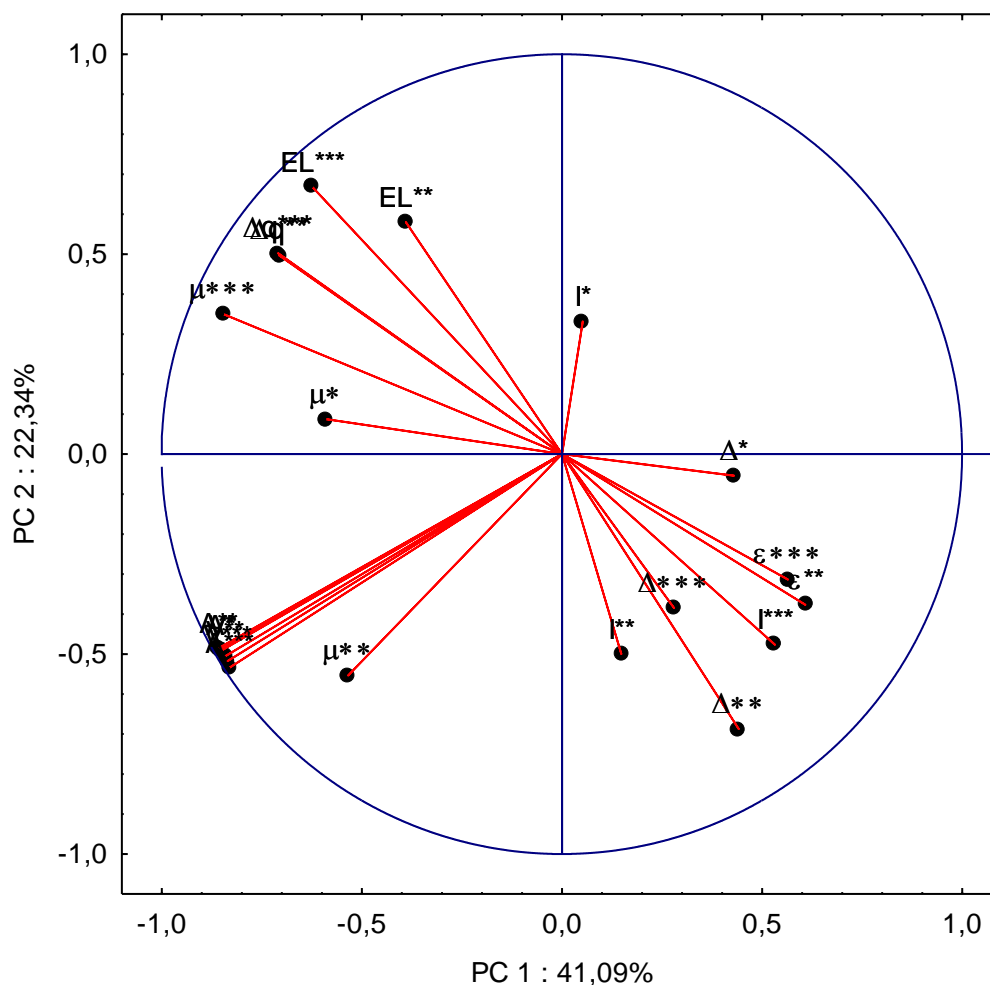
Tabela 5. Contribuição dos pesos para as propriedades dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtidos a nível AM1.

	ϵ^{**}	ϵ^{***}	Δ^*	Δ^{**}	Δ^{***}	μ^*	μ^{**}	μ^{***}	I^*	I^{**}	I^{***}
PC1	0,61	0,56	0,43	0,44	0,28	-0,59	-0,53	-0,85	0,05	0,15	0,53
PC2	-0,38	-0,31	-0,05	-0,69	-0,38	0,09	-0,55	0,35	0,33	-0,50	-0,48
	EL**	EL***	A*	A**	A***	V*	V**	V***	Δq^{**}	Δq^{***}	
PC1	-0,39	-0,62	-0,85	-0,86	-0,83	-0,85	-0,84	-0,84	-0,71	-0,71	
PC2	0,58	0,67	-0,49	-0,48	-0,53	-0,49	-0,51	-0,52	0,50	0,50	

De acordo com a contribuição dos pesos para as propriedades, observamos que o eixo de maior variância é mais bem explicado pela PC1 com maiores pesos (destacados em azul) e menores pesos (destacados em vermelho). A PC2 também apresenta propriedades relevantes, porém tem uma menor variância para explicação dos resultados.

Uma análise gráfica (Gráfica 9) dos *loadings* (pesos), a esquerda da PC1 com valores negativos para as propriedades (de acordo com a Tabela 5) temos os agentes protetores (em verde e compostos R e S – Gráfico 8 dos *scores*) com maiores valores para μ^{***} .

Gráfico 9. Loadings (pesos) para PC1 e PC2 dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina obtidos a nível AM1



É interessante destacar, que para os agentes protetores complexados com melanina apresentaram maiores pesos com uma contribuição de 85% para μ^{***} . É observado também que estes protetores ligados com a melanina apresentaram uma maior EL^{***} com uma contribuição de 62%. Ainda para estes protetores eles apresentaram uma boa contribuição a valores negativos de PC1 para as propriedades altas para área com média de 84,7%, altas para volume com média de 84,3% e altas para Δq com 71%. Em análise desse estudo, é verificado que esses protetores apresentam baixos valores para ε^{***} , Δ^{***} e I^{***} . Os protetores agrupados em verde são aqueles que irão apresentar maior interação com a melanina.

A direita da PC1 com valores positivos para as propriedades temos os agentes protetores (em azul e composto E representado no Gráfico 8 dos *scores*). Esses compostos presentes nos filtros solares por apresentarem melhores pesos e propriedades altas para ε^{**} (61%) e I^{***} (53%), não interagem muito bem com DNA-guanina e melanina.

Os valores negativos de PC2, as propriedades que mais colaboram são: Δ^{**} , μ^{**} , A^{***} e V^{***} para a separação dos agentes protetores. No gráfico 8 dos *scores* é verificado que os compostos R e S se localizam no terceiro quadrante, de maneira que estes apresentam os valores maiores para Δ^{**} (69%), μ^{**} (55%) e I^{**} (50%), interagindo pouco com o DNA-guanina, porém apresenta uma melhor interação com a melanina, com menores valores para ε^{***} , Δ^{***} e I^{***} . De maneira geral, os compostos em azul situados a valores negativos de PC2 e positivos de PC1, apresentam valores maiores para Δ , μ , I e ε , não interagindo muito bem com DNA-guanina e melanina.

Já a valores positivos de PC2, as propriedades que mais colaboram são: EL^{***} (67%) e Δq^{***} (50%) para a separação dos agentes protetores. No gráfico 8 dos *scores* é verificado que os agentes protetores em verde e o composto E se deslocam a valores positivos de PC2, com altos valores de EL^{***} e Δq^{***} , indicando uma melhor interação com a melanina.

Em resumo, os agentes protetores em verde e os compostos E, R e S são aqueles que irão mais interagir com a melanina. Enquanto que os protetores em azul não interagirão muito bem com DNA-guanina e melanina.

4.3 ACP dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT

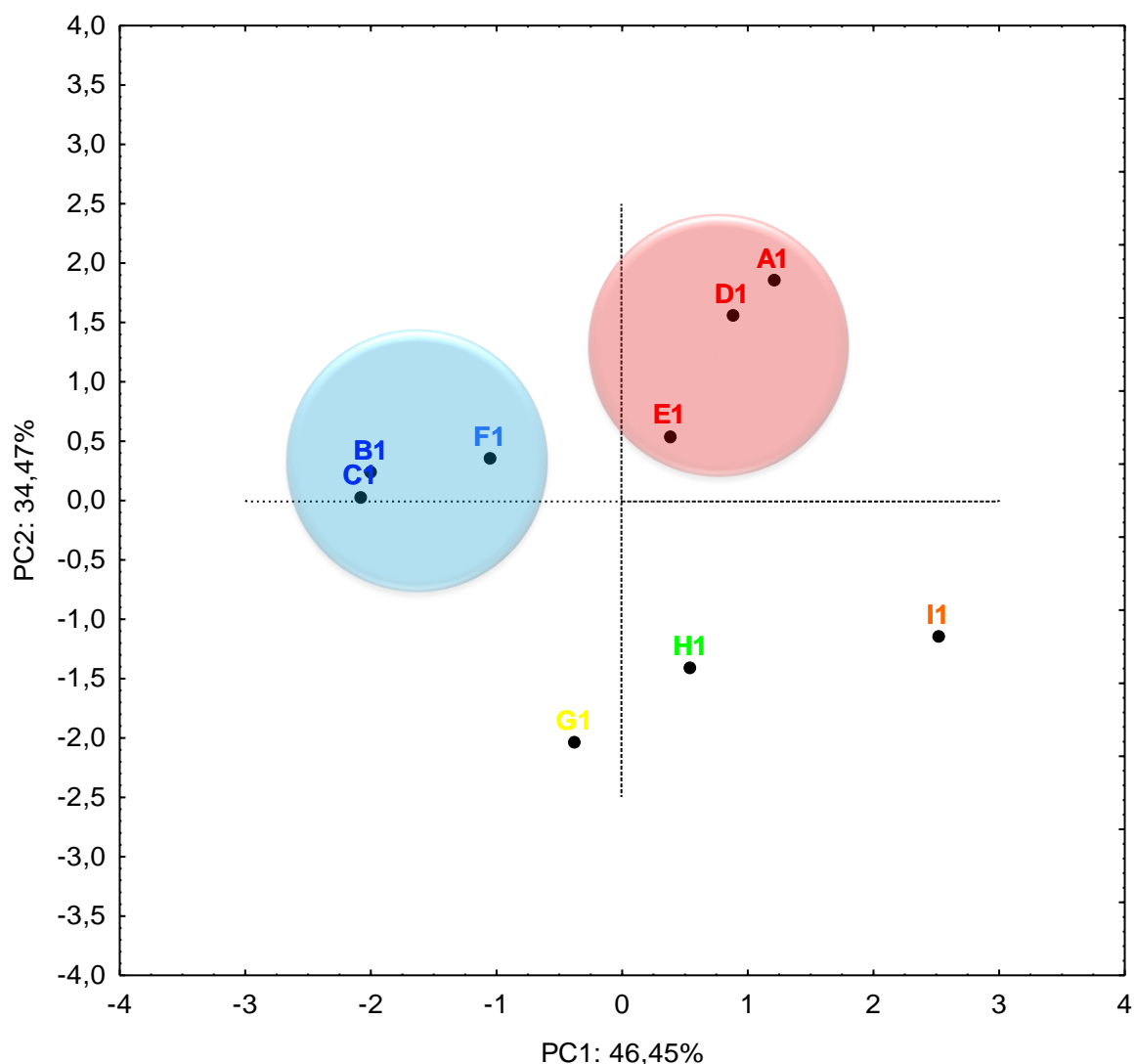
Para um estudo comparativo realizamos a ACP dos agentes protetores isolados a partir de cálculos DFT, onde as propriedades eletrônicas e geométricas dos agentes protetores isolados são exibidas na Tabela 6.

Tabela 6. Propriedades eletrônicas e geométricas (DFT) dos agentes protetores isolados

Agentes Protetores	Símbolo	A*	Δ^*	μ^*	I*	V*
BHT	A1	0,243	5,591	1,857	5,834	331
Benzofenona	B1	2,100	4,904	3,188	7,003	251
Butilmetoxidibenzoilmetano	C1	1,829	4,903	5,760	6,732	391
Fenoxietanol	D1	0,540	5,795	1,571	6,335	203
Gliceril PABA	E1	0,635	5,367	4,363	6,002	181
Metilparabeno	F1	1,407	5,418	4,549	6,824	212
Metoxicinamato de etilhexilo	G1	1,931	4,234	2,168	6,165	383
Octil dimetil PABA	H1	0,996	4,661	4,394	5,657	377
Tocoferol	I1	0,479	4,891	0,399	5,370	742

Com base nas propriedades calculadas, estas foram incluídas na ACP com uma análise gráfica dos *scores* (Gráfico 10).

Gráfico 10. Scores: ACP dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT. As letras correspondem aos compostos indicados na Tabela 6



A PC1 teve uma maior contribuição para a separação dos agentes protetores. A PC1 expôs 46,45% da variância total enquanto que a PC2 foi de 34,47% da variância total, totalizando para as duas componentes principais 80,92% da variância total. A tabela 7 mostra a contribuição das propriedades na PC1 e na PC2.

Tabela 7. Contribuição dos pesos para as propriedades dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT.

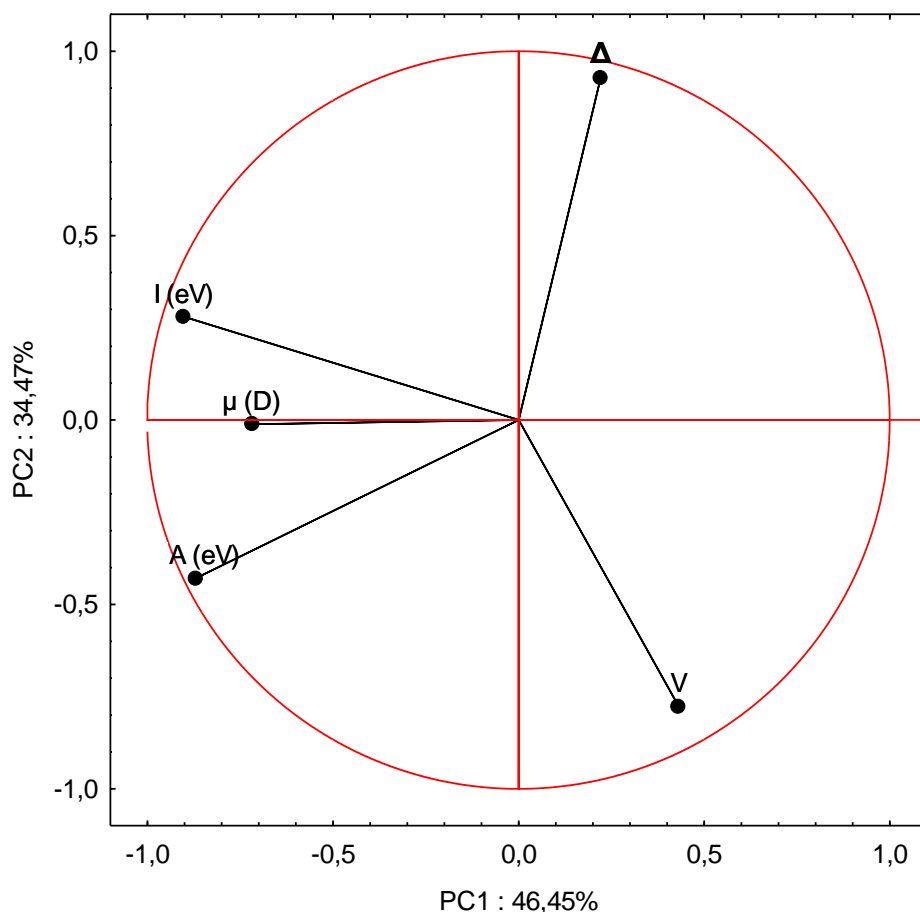
	A*	Δ*	μ*	Γ*	V*
PC1	-0,87	0,22	-0,72	-0,90	0,43
PC2	-0,43	0,93	-0,01	0,28	-0,77

Com base na contribuição dos pesos para as propriedades, é observado que o eixo de maior variância é mais bem explicado pela PC1 com maiores pesos (destacado em verde) e

menores pesos (destacados em vermelho). A PC2 também apresenta propriedades relevantes, porém tem uma menor variância para explicação dos resultados.

Analisando o gráfico 11 dos *loadings* (pesos), a esquerda da PC1 com valores negativos para as propriedades que mais colaboram (de acordo com a Tabela 7) têm os agentes protetores (em azul e composto G1 – Gráfico 10 dos *scores*) com maiores valores para μ^* , I^* e A^* e menores para V^* e Δ^* . Porém os agentes protetores (destacados em vermelho, compostos H1 e I1) que estão à direita com valores positivos da PC1, apresentam menores valores para μ^* , I^* e A^* e maiores para V^* e Δ^* . Porém essas propriedades pouco contribuem para separação dos grupos, o que vai se explicado melhor pela PC2.

Gráfico 11. *Loadings* (pesos) para PC1 e PC2 dos agentes protetores isolados obtidos a nível DFT



Já para a PC2, as propriedades que mais colaboram para valores negativos da PC2 é V^* e para valores positivos da PC2 é o Δ^* para separação dos agentes protetores. Pelo gráfico 10 dos *scores* é verificado que os compostos H1 e I1 situados a valores negativos de PC2 apresentam valores maiores para V^* . Enquanto que para os protetores destacados em

vermelho, situados a valores positivos de PC2 apresentam valores maiores para Δ^* . Em resumo, podemos concluir que os compostos H1 e I1 são aqueles que irão apresentar de forma geral valores baixos para μ^* , I^* , A^* , Δ^* e maiores para V^* , sendo aqueles que irão apresentar melhor interação com as moléculas DNA-guanina ou melanina.

4.4 Previsão AM1 e DFT para comprimento de onda (λ) obtido a partir de propriedades eletrônicas dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina

Nesta seção serão discutidas as previsões para comprimento de onda dos agentes protetores isolados e complexados, através de cálculos AM1 e DFT e compará-los para melhor explicar a relação das propriedades aqui estudadas com a proteção da pele.

4.4.1 Previsão AM1 para λ dos agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina ou melanina

Para entender como os filtros solares agem na proteção da pele e qual é a sua devida faixa de proteção, estuda-se a relação de λ com o Δ dos agentes protetores. De acordo, com a equação 14, o λ é uma propriedade inversa ao Δ , logo, pode-se afirmar que quanto menor for o Δ maior o λ , ou seja, quanto menor o gap maior a faixa de proteção dos agentes protetores.

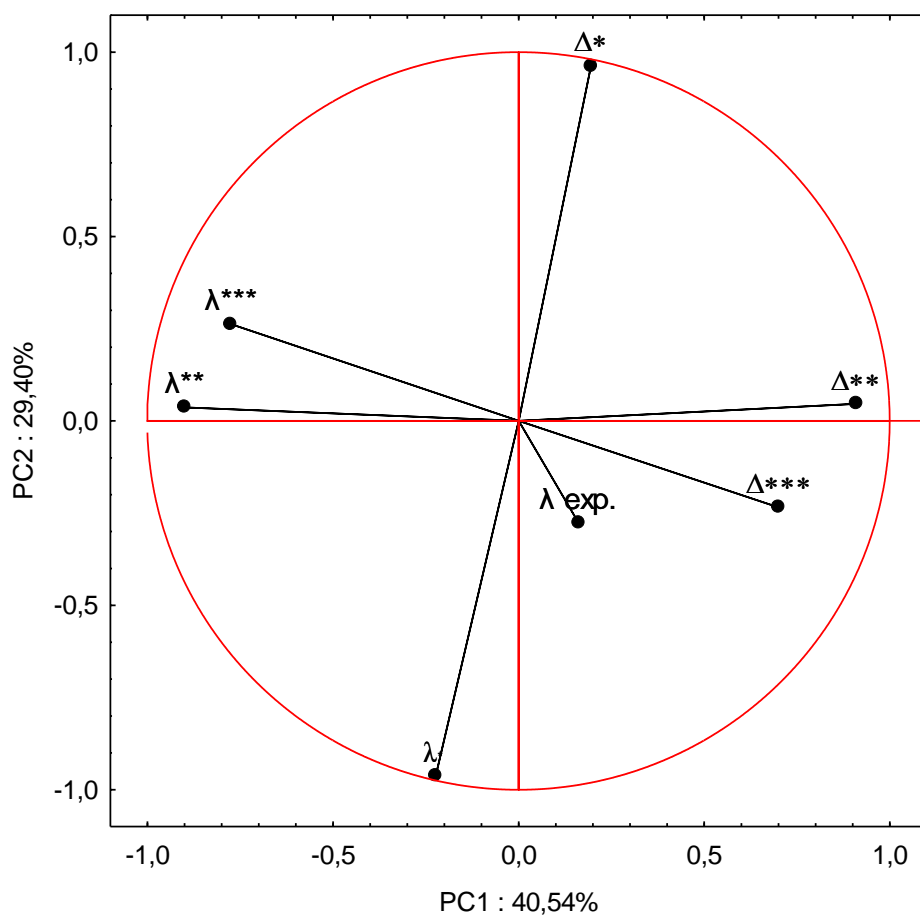
Na tabela 8 estão distribuídos os valores calculados dos agentes protetores isolados e complexados com o DNA-guanina e melanina a nível AM1 e os valores experimentais para λ . As propriedades são representadas por: * agente protetor isolado, ** agente protetor complexado com DNA-guanina, *** agente protetor complexado com melanina.

Tabela 8. Cálculos AM1 para o λ dos agentes protetores isolados e complexados com o DNA-guanina e melanina

Agentes protetores	Símbolo	Δ^*	Δ^{**}	Δ^{***}	λ^*	λ^{**}	λ^{***}	λ exp.
Metoxicinamato de etilhexilo	Q	8,74	7,75	5,94	142	160	225	-
Homossalato	M	9,08	7,56	5,93	137	160	209	294-330
Trietanolamina	D	11,63	8,33	5,74	107	150	222	-
Fenoxietanol	G	9,51	8,32	5,74	131	150	216	-
Etil-hexilglicerina	A	13,00	8,33	5,62	95,5	150	221	-
Benzofenona	H	9,40	7,84	5,59	130	160	222	288-325
Sebacato de diisopropilo	C	12,01	7,46	5,58	103	170	223	-
BHT	K	9,13	8,18	5,58	136	150	223	-
PABA	O	9,00	8,03	5,58	140	150	222	260-313
Butil-metoxi-dibenzoil-metano	N	8,99	8,04	5,58	140	150	222	358
Gliceril PABA	P	8,95	8,26	5,58	140	150	223	264-315
Tocoferol	R	8,64	8,33	5,58	144	150	216	-
Metilparabeno	I	9,37	7,50	5,53	132	170	224	-
Octocrylene	U	8,50	7,51	5,52	146	170	229	350-360
Etilhexil triazona	S	8,57	7,56	5,49	145	160	226	-
Carnosina	F	9,95	7,43	5,48	125	170	227	-
Carbomer	E	11,08	6,92	5,45	112	180	228	-
Propilparabeno	J	9,15	7,53	5,42	136	160	230	-
Salicilato de etilhexilo	L	9,11	7,54	5,41	136	160	223	-
Carbonato de ditiprililo	B	12,11	7,83	5,40	102	160	230	-
Octil dimetil PABA	T	8,52	5,95	5,38	150	210	231	-

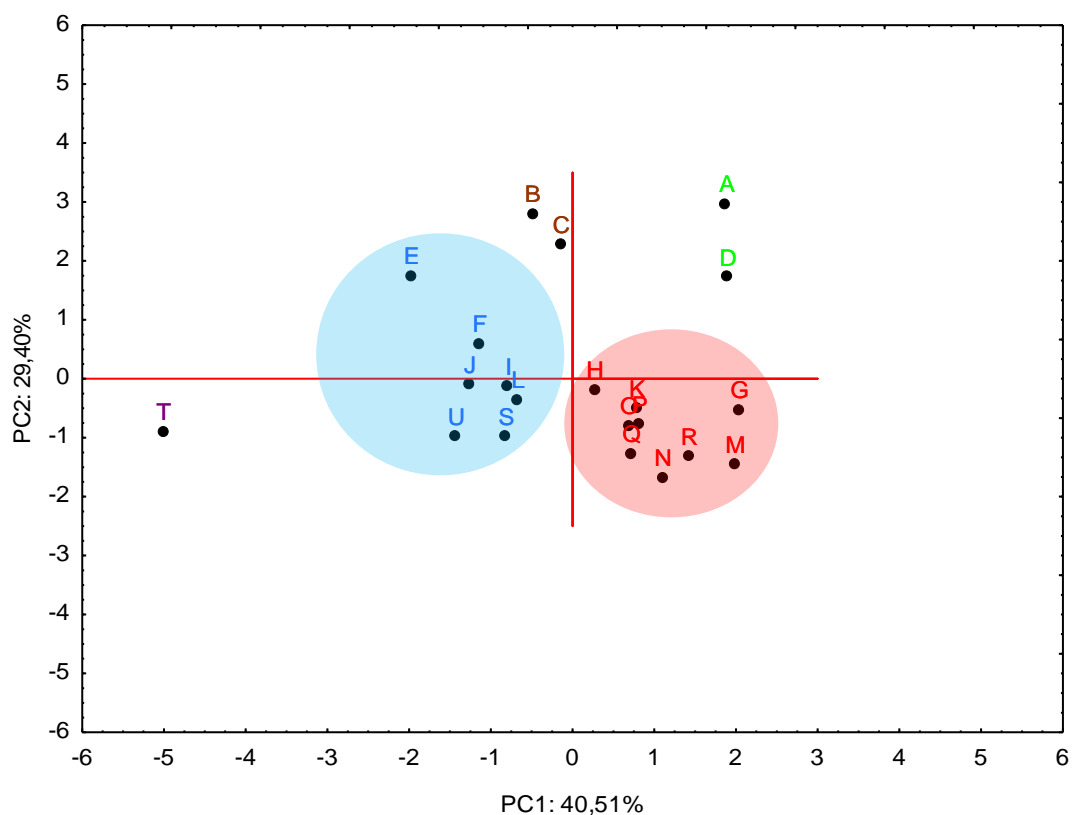
Realizando uma análise dos resultados obtidos na tabela 8, para λ dos compostos isolados e complexados relacionados com Δ , é observado que o agente protetor denominado U2 obteve um menor Δ para o composto ligado ao DNA-guanina e melanina, apresentando um maior λ , o que comprova a relação das propriedades. Isso implica em dizer que com um menor gap a substância terá uma maior faixa de absorção da radiação UV. Por meio da ACP no gráfico 12, são observados de forma clara que λ e Δ são propriedades inversas.

Gráfico 12. ACP: *loadings* para os agentes protetores isolados e complexados em relação ao λ e o Δ (AM1)



Fazendo um relação dos gráficos 12 e 13 é observado de forma clara como os agentes protetores se agrupam de acordo com o seu λ e o Δ . Tal agrupamento pode explicar qual a composição química ideal para que um protetor solar possa atuar na proteção contra uma radiação solar de maior faixa de energia, ou seja, compostos químicos que possuem altos comprimentos de onda poderão criar uma barreira protetora para a pele contra os raios UV, pois os mesmos poderão absorver nessa faixa de comprimento de onda.

Gráfico 13. ACP: *scores* para o agrupamento dos agentes protetores isolados e complexados em relação ao λ e o Δ (AM1)



Com os resultados obtidos por cálculos de nível AM1 e com uma análise ACP pode-se observar dados satisfatórios, pois temos um bom agrupamento dos agentes protetores, o que comprova a confiabilidade do método para prever tais conceitos aqui estudados. Observamos que todos os agentes protetores destacados em vermelho e os compostos T1, S1 e A1 representados no gráfico 13 apresentaram valores altos no comprimento de onda de absorção. Em análise comparativa com os resultados AM1 e DFT, ambos apresentaram similaridade para os comprimentos de ondas de absorção para os agentes protetores, exceto para os compostos A1, K1, P1.

4.4.2 Previsão DFT para λ dos agentes protetores isolados

Como dito anteriormente, o λ está relacionado ao Δ , e essas propriedades são inversas. Além dos cálculos AM1, também se realizou cálculos DFT para determinação do λ e realizar um comparativo entre os dois métodos. A tabela 9 está descrita os resultados obtidos pelo método DFT para o λ dos agentes protetores isolados.

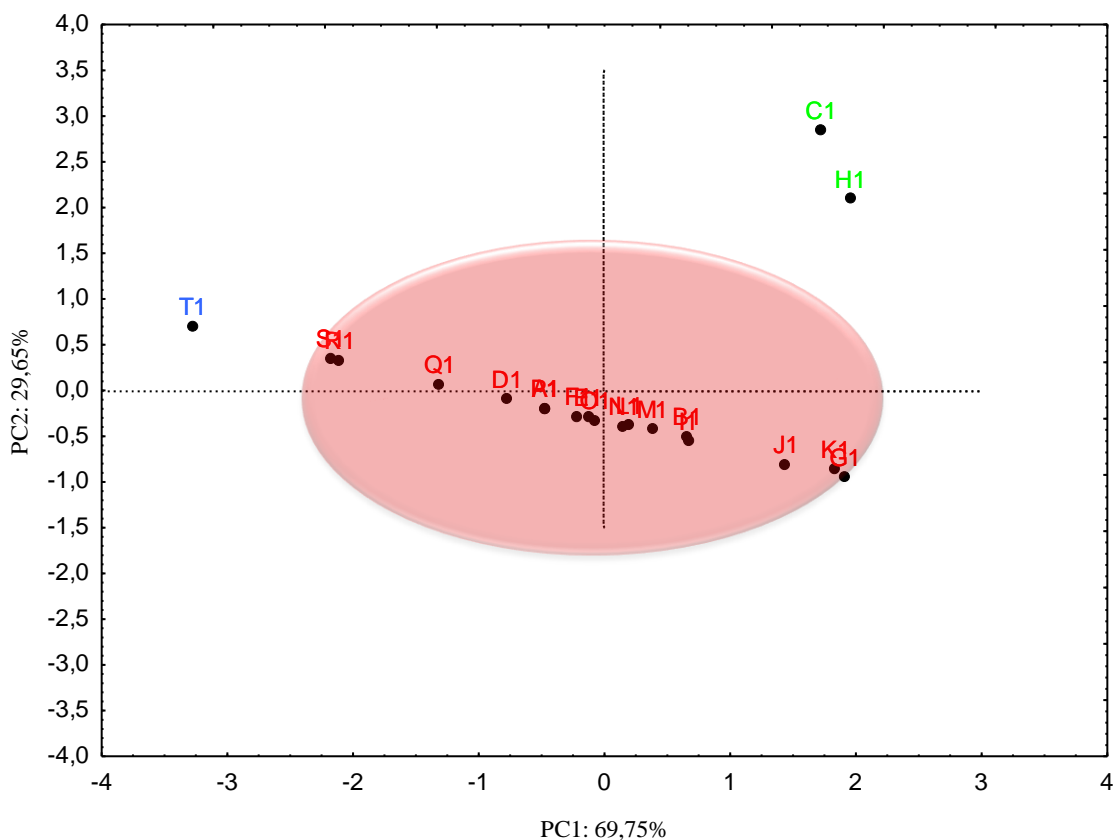
Tabela 9. Cálculos DFT para o λ dos agentes protetores isolados

Agente Protetor	Símbolo	Δ	λ *	λ exp.
Carbonato de Ditiprililo	T1	7,74	160	-
Sebacato de Diisopropilo	S1	6,84	182	-
Etil-Hexilglicerina	R1	6,77	183	-
Carbomer	Q1	6,17	201	-
Fenoxietanol	D1	5,79	214	-
Carnosina	P1	5,59	222	-
BHT	A1	5,59	222	-
Metilparabeno	F1	5,42	229	-
Gliceril PABA	E1	5,37	231	264-315
Propilparabeno	O1	5,34	233	-
Salicilato de Etilhexilo	N1	5,19	239	-
Homossalato	L1	5,17	240	294-330
PABA	M1	5,06	245	260-313
Benzofenona	B1	4,90	253	288-325
Butil-metoxi-dibenzoil-metano	C1	4,90	253	358
Tocoferol	I1	4,89	254	-
Octil Dimetil PABA	H1	4,66	266	311
Etilhexil Triazona	J1	4,47	278	-
Octocrylene	K1	4,28	290	350-360
Metoxicinamato de Etilhexilo	G1	4,23	293	-

Com a tabela 9 pode-se comprovar que o λ e o Δ são propriedades inversas. É importante destacar os agentes protetores T1 e G1, no qual observamos a inversão de propriedades. O tendo um maior Δ (7,74 eV), um menor λ (160 nm). Já o G1 possui um menor Δ (4,23 eV) tendo um maior λ de absorção (293 nm).

Contudo, ao compararmos os resultados obtidos para os compostos isolados e comparando-os com valores experimentais, observa-se que foram atingidos valores aproximados aos experimentais. Para observa o agrupamento desses compostos realizou-se uma ACP conforme o gráfico 14.

Gráfico 14. DFT: agrupamento dos agentes protetores isolados



Pelo gráfico 14 observa-se claramente o agrupamento dos agentes protetores em vermelho, azul e verde. Todas as análises demonstraram valores aproximados para o comprimento de onda experimental. Já o destacado em azul (T1) mostraram os maiores λ .

4.4.3 Comparação dos métodos AM1 e DFT para λ dos agentes protetores

Ao relacionarmos as tabelas 8 e 9, observamos que os resultados obtidos por ambos os métodos (AM1 e DFT), respectivamente, proporcionam boa relação com os dados experimentais, o que comprava a eficiência dos métodos. No entanto, o método DFT em comparação ao AM1 forneceu melhores resultados, ou seja, dados mais próximos aos experimentais.

4.5 O estudo QSAR dos agentes protetores

Segundo Amaral 1997, o LogP é um parâmetro frequentemente utilizado em estudos de QSAR, como forma de medir quantitativamente a lipofilicidade (habilidade de um composto químico ao ser dissolvido em gorduras) dos compostos. O LogP pode ser interpretado como a somatória de dois termos podendo ser um deles o volume (estéricos) e o outro com interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações por hidrogênio). Desta forma, a investigação da natureza e grandeza desse termo pode contribuir para uma compreensão do comportamento dos protetores solares quanto a sua permeabilidade na pele.

Pelo método QSAR foi investigado a permeabilidade dos agentes protetores através do LogP. Para a realização da QSAR utilizamos um conjunto treino com seis das vinte e duas substâncias com dados das propriedades calculadas a nível AM1 (Tabela 4). Para chegar ao melhor modelo matemático que explicasse em quase 100% os cálculos de LogP foram construídos e testados nove modelos matemáticos com bons resultados de confiabilidade.

Todos os modelos foram construídos utilizando-se de um conjunto de variáveis diferentes e combinações destas variáveis. Os melhores modelos que apresentaram maior influência para descrever o LogP foram as propriedades geométricas V e A, e a propriedade eletrônica I, onde essas variáveis foram manipuladas para o ajuste da equação de acordo com os seguintes coeficientes fornecidos pelo software Statistica. No primeiro modelo foi obtido uma confiabilidade de $R = 0,969$, $R^2 = 0,939$, $F(2,3) = 9,55$ e $s = 0,85$, com a expressão 19:

$$\text{Log } P = 0,022V^2 - 0,0005 \frac{A}{V} - 2,458 \quad (19)$$

No segundo modelo obteve-se uma confiabilidade de $R = 0,972$, $R^2 = 0,945$, $F(2,3) = 9,55$ e $s = 0,63$, com a expressão 20:

$$\text{Log } P = 0,022V^2 - 30,93 \left(\frac{A}{V}\right)^2 - 3,065 \quad (20)$$

Dentre os próximos modelos testados, o que apresentou maior influência para descrever o LogP foi alcançado com uma confiabilidade de $R = 0,999$, segundo a expressão 21.

$$\text{Log } P = 0,029V - 7,633 \left(\frac{A}{V}\right)^2 - 0,146 \frac{V}{I} + 6,923 \quad (21)$$

A partir das propriedades calculadas na tabela 10, foi possível realizar um QSAR para o conjunto treino e comparou-se com os LogP experimentais. Na tabela já se encontram os valores calculados para o LogP. O melhor modelo utilizado para determinar o Log P ficou influenciado em três das propriedades estudadas sendo elas: área, volume e energia de ionização, com uma dependência quadrática apenas no segundo termo.

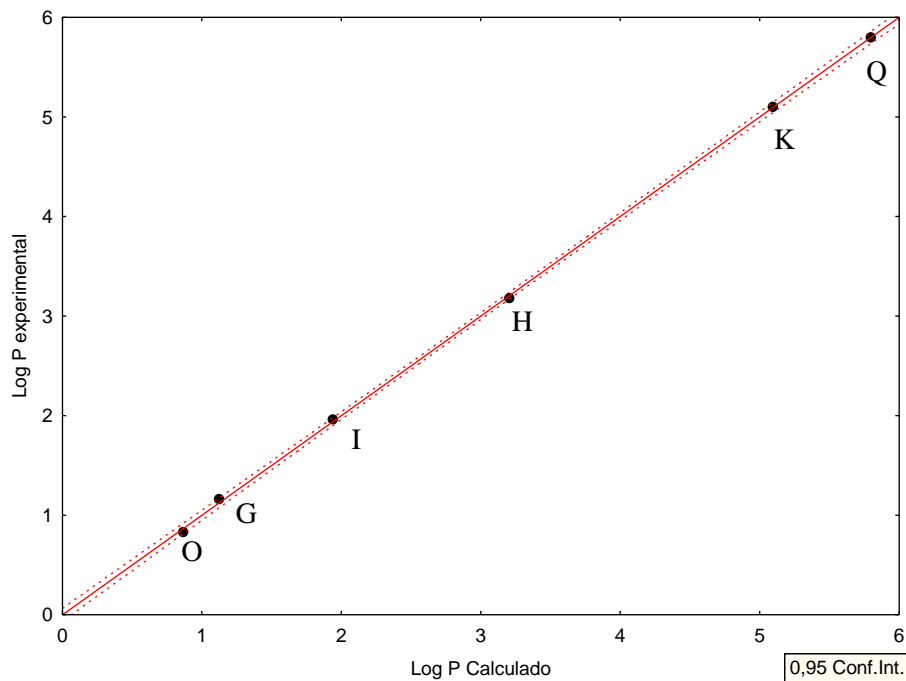
Tabela 10. Propriedades estruturais e geométricas calculadas a nível AM1 para os agentes protetores do conjunto treino

Agente Protetor	Símbolo	V	$\left(\frac{A}{V}\right)^2$	$\frac{V}{I}$	LogP cal.	LogP exp.
BHT	K	307,09	0,759	35,64	5,09	5,10
Benzofenona	H	224,59	0,930	22,74	3,21	3,18
Fenoxietanol	G	172,43	1,073	18,87	1,12	1,16
Metilparabeno	I	178,95	0,999	18,49	1,94	1,96
Metoxicinamato de etilhexilo	Q	386,56	0,835	43,09	5,79	5,80
PABA	O	167,53	1,077	19,44	0,87	0,83

A equação 21 descreve o LogP de três variáveis V, A e I, com dependências quadráticas apenas no segundo termo $(A/V)^2$, comprovando uma relação complexa entre as propriedades selecionadas e o Log P. Os resultados são bastante confiáveis para determinar o Log P, com $R = 0,999$, $R^2 = 0,999$, $F(3,2) = 19,16$ e $s = 0,04$. O teste de validação (R , $R^2 \sim 1$, $s < 0,05$, $F(3,2) > 3822,96$) apresentou confiança entre 95-99%.

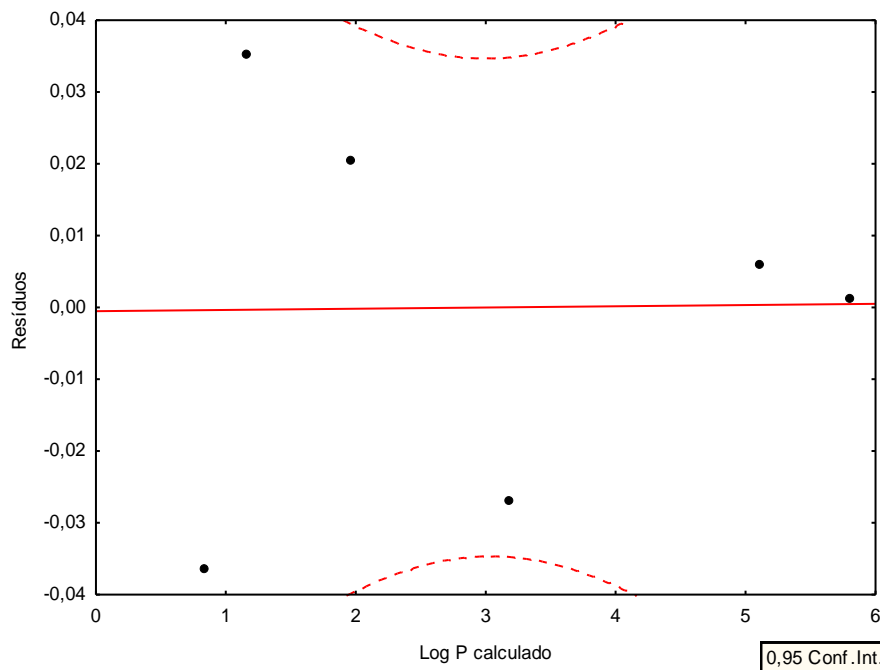
O gráfico 15 é a demonstração dos valores obtidos para o LogP com o modelo matemático da equação 21.

Gráfico 15. Valor experimental *versus* Valor calculado para Log P obtido com o modelo matemático (AM1)



Pelo gráfico 15, percebe-se que os pontos estão próximos a reta de regressão, indicando que os valores calculados e experimentais de LogP estão em concordância, o que é esperado para um modelo ajustado a um nível e 95% de confiança. Já o gráfico 16 apresenta a dispersão dos resíduos em torno do zero.

Gráfico 16. Análise residual para LogP calculado obtido com o modelo matemático (AM1)



Podemos notar que todos os agentes protetores possuem erros baixos e a dispersão dos pontos é aleatória, sugerindo que o modelo está bem ajustado. Testando a equação 21 para dois novos agentes protetores (que não estavam no conjunto treino) podemos observar uma boa correlação entre o calculado e o experimental. A tabela 11 demonstra o teste realizado para os novos agentes protetores.

Tabela 11. Comprovação do modelo matemático para cálculos de Log P para dois novos agentes protetores não incluídos no conjunto treino (AM1)

Agente protetor	V	$\left(\frac{A}{V}\right)^2$	$\frac{V}{I}$	LogP cal.	LogP exp.
Propilparabeno	220,29	1,013	23,159	2,2	3,04
Tocoferol	616,11	0,683	74,034	8,8	10

Através da tabela 11 comprova-se a confiabilidade do modelo matemático para prever o Log P e determinar a lipofilicidade dos agentes protetores.

4.5.1 Previsão do LogP para outros agentes protetores isolados

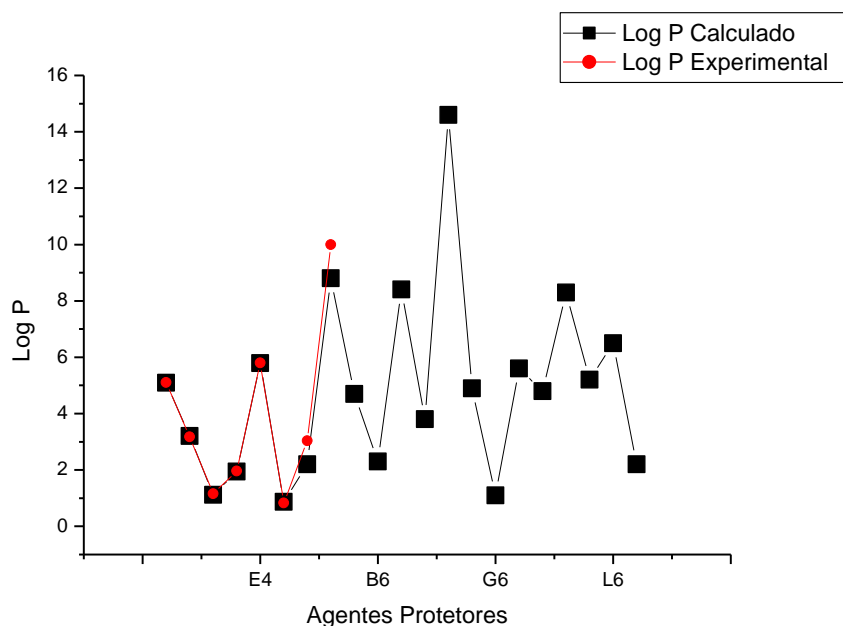
Ao aplicar a equação 21 para outros agentes protetores (aqueles já citados neste trabalho) dos quais não são encontrados valores experimentais, se pode prever o LogP e compará-los aos valores experimentais. Tal previsão foi realizada tanto para o agente protetor isolado como também complexado com DNA-guanina e melanina. A tabela 12 mostra a previsão dos novos agentes protetores isolados.

Tabela 12. Previsão de Log P para outros agentes protetores isolados (AM1)

Agente Protetor	V	$\left(\frac{A}{V}\right)^2$	$\frac{V}{I}$	LogP cal.
Butil-metoxidibenzoilmetano	326,6	0,874	34,704	4,7
Carbomer	90,3	1,395	8,071	2,3
Carbonato de ditiprililo	421,8	0,675	38,431	8,4
Carnosina	268,2	0,875	28,992	3,8
Etilhexil triazona	943,5	0,653	100,972	14,6
Etil-hexilglicerina	289,5	0,843	27,376	4,9
Gliceril PABA	168,6	1,036	19,498	1,1
Homossalato	335,5	0,765	35,662	5,6
Octil dimetil PABA	355,7	0,845	40,720	4,8
Octocrylene	476,2	0,674	49,839	8,3
Salicilato de etilhexilo	328,9	0,805	34,802	5,2
Sebacato de diisopropilo	394,3	0,863	36,378	6,5
Trietanolamina	616,1	0,973	21,096	2,2

Com base nos dados obtidos para LogP das tabelas 10,11 e 12 construiu-se o gráfico 17, o qual permite observar o comportamento dos agentes protetores do conjunto treino e os não incluídos no conjunto treino que já apresentam valores experimentais estabelecidos para LogP, e outros agentes protetores que não apresentam LogP experimental.

Gráfico 17. Log P (calculados e experimentais) dos agentes protetores



No gráfico 16 observa-se que os resultados para LogP apresentam boa concordância com os valores experimentais, provando a significância do modelo proposto aqui neste trabalho. Deste modo, os compostos que apresentaram altos valores para LogP são os mais permeáveis em meio apolar (meio lipídico) e aqueles que têm um baixo LogP serão solúveis em água. Ou seja, para que um agente protetor seja mais eficaz na proteção da pele deverá apresentar um alto valor para LogP, podendo permear com maior facilidade na pele e proteger da radiação UV.

Ressalta-se também que compostos que possui um alto valor para LogP são pouco solúveis em água. Se considerarmos que os filtros solares são removidos da pele por meio da transpiração, podemos afirmar que esses compostos terão uma maior durabilidade na pele. Portanto, os agentes protetores aqui analisados demonstraram valores significativos para LogP, o que indica uma maior permeabilidade dos mesmos na pele, logo, uma maior durabilidade na pele.

4.6 Cálculos de FPS

A proteção da pele esta ligada a inúmeros fatores como: comprimento de onda e LogP, porém, as marcas de protetores solares expõem em seus rótulos apenas o FPS. Daí a necessidade em calcular o FPS dos agentes protetores, onde este cálculo pode ser realizado relacionando as equações 6 e 7 já apresentadas anteriormente aqui neste trabalho.

$$A = 1 - \frac{1}{\text{FPS}} \quad (6)$$

$$T = 1 - A \quad (7)$$

Com a inversão da equação 6, determina-se a equação 22:

$$\frac{1}{\text{FPS}} = 1 - A \quad (22)$$

No enquanto sabemos que $1 - A$ é igual à transmitância relacionando as equações 7 e 22, representando-se a equação 23:

$$\frac{1}{\text{FPS}} = T \quad (23)$$

Assim, chega-se a equação 24:

$$\text{FPS} = \frac{1}{T} \quad (24)$$

Entretanto, sabendo que o FPS é adimensional deverá ajustar a equação para determinar o FPS, transformando a unidade de medida da T para nanômetro (nm), pois os valores obtidos para T dado pelo software Avogadro é em Km/mol (quilômetros por mol), sendo necessária essa transformação. Dessa forma, para que o FPS seja adimensional deverá usar a seguinte equação 25:

$$\text{FPS} = \frac{1}{T(\text{nm})/10^{-9}(\text{nm})} \times 10 \quad (25)$$

Pela equação 25 podemos determinar o FPS do agente protetor utilizando a expressão $T(\text{nm})/10^{10}(\text{nm})$ para transformar a variável em uma variável adimensional. Essa transformação segue algumas etapas, primeiro transforma-se a unidade de Km/mol em Km (quilômetro), dividindo o valor de T pelo número de Avogadro que é $6,02 \times 10^{23}$; em seguida transforma-se Km em nm, multiplica-se o valor em Km por 1×10^{12} nm. Já a expressão $(x10)$ é para determinar o número de vezes que o FPS atua na proteção da pele.

Para realizar esses cálculos utilizou-se a transmitância dos agentes protetores obtida por cálculos gerados pelo método DFT e visualizados pelo programa Avogadro, onde é disponibilizado um espectro da relação do comprimento de onda com a transmitância conforme figura 19. Ao lado do espectro estão os valores de T (representado por I em km/mol) e λ (representado por ν em cm^{-1}).

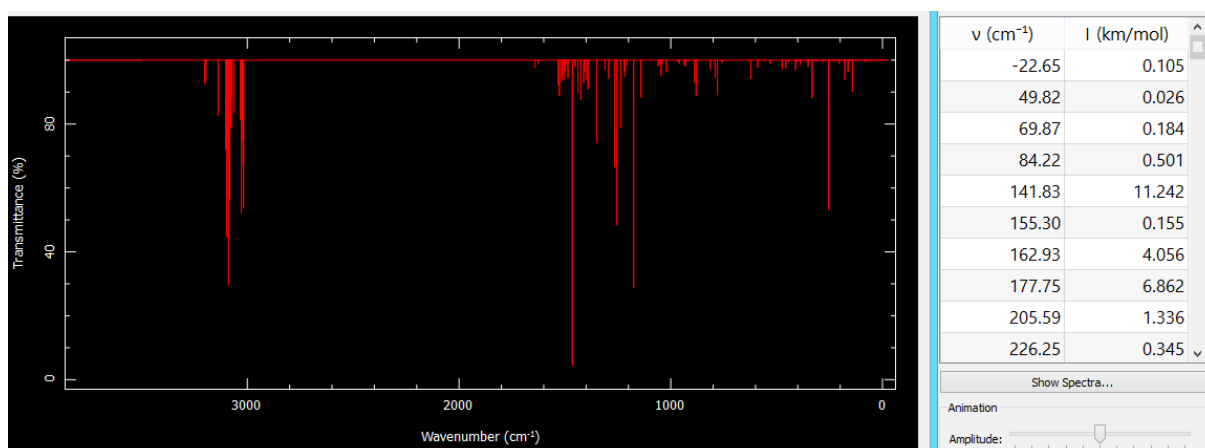


Figura 19. Espectro da transmitância em relação ao comprimento de onda

Na figura 19 temos um espectro e ao lado direito os respectivos valores de T e λ . Para calcular o FPS utiliza-se do maior pico de absorbância do composto (ou de menor valor para transmitância). A tabela 13 está descrita os respectivos valores para a T dos agentes protetores.

Tabela 13. FPS dos agentes protetores isolados

Agente Protetor	T (nm)
BHT	1,90E-10
Butil-metoxi-dibenzoil-metano	5,98E-10
Fenoxietanol	5,13E-10
Gliceril PABA	4,76E-10
Metilparabeno	6,72E-10
Metoxicinamato de etilhexilo	1,11E-09
Octil-dimetil-PABA	7,56E-10

Aplicando os resultados da tabela 13 na equação 25, obtêm-se os valores de FPS. Utilizando o BHT como primeiro exemplo, temos a expressão 26:

$$\text{FPS} = \frac{1}{1,90 \times 10^{-10}(\text{nm}) / 10^{-9}(\text{nm})} \times 10 \quad (26)$$

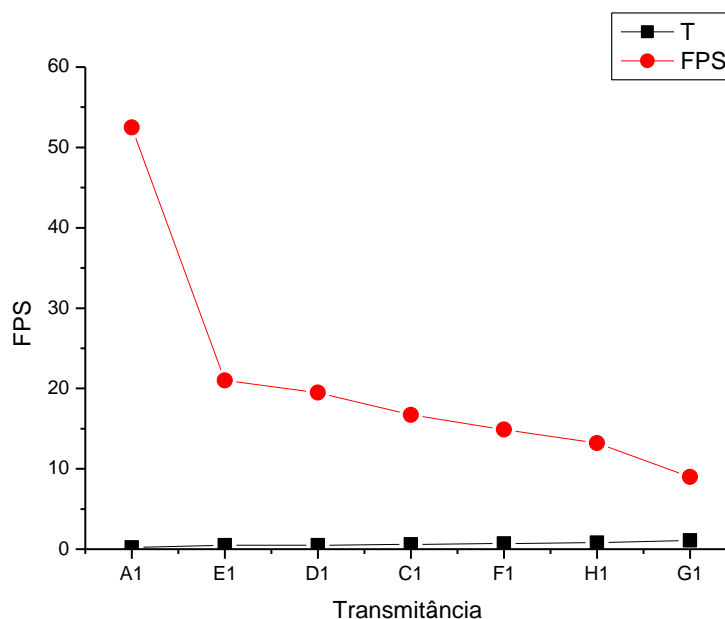
Ao substituir as variáveis pelos dados da tabela 13, conclui-se que o FPS para o agente protetor BHT é de 52,5, ou seja, o agente protetor BHT tem capacidade de proteger a pele 52,5 vezes. Quando aplicamos a equação para os outros agentes protetores podemos construir a tabela 14 com os valores de T e FPS para os agentes protetores.

Tabela 14. FPS *versus* T dos agentes protetores isolados

Agente protetor	Símbolo	T (adimensional)	FPS
BHT	A1	0,2	52,5
Gliceril PABA	E1	0,5	21,0
Fenoxietanol	D1	0,5	19,5
Butil-metoxi-dibenzoil-metano	C1	0,6	16,7
Metilparabeno	F1	0,7	14,9
Octil-dimetil-PABA	H1	0,8	13,2
Metoxicinamato de etilhexilo	G1	1,1	9,0

É observado pela tabela 13 que quanto menor a transmitância maior o FPS, ou seja, maior absorbância do composto. Portanto, para que os agentes protetores forneçam proteção à pele com maior eficiência é necessário que tenha uma baixa transmitância, pelo gráfico 18 podemos observar esse comportamento.

Gráfico 18. FPS versus T dos agentes protetores isolados



Podemos observar claramente pelo gráfico 18 que agente protetor BHT possui menor transmitância, logo, tem um maior FPS, atuando assim com maior eficiência na proteção da pele. Para calcular o tempo de exposição ao sol utilizando um dos agentes protetores foi relacionado o tempo que a pele fica exposta ao sol sem proteção com o valor de FPS (esse cálculo poderá ser obtido a partir da equação 3). Na tabela 15 são expressos os cálculos do tempo de exposição da pele ao sol.

Tabela 15. Tempo de exposição da pele com proteção versus o FPS

Agente Protetor	FPS	t exposição (min.)
BHT	52,5	1050,76
Butil-metoxi-dibenzoil-metano	21,0	419,77
Fenoxietanol	19,5	389,58
Gliceril PABA	16,7	334,70
Metilparabeno	14,9	297,80
Metoxicinamato de etilhexilo	13,2	264,67
Octil-dimetil-PABA	9,0	180,63

De acordo com a Tabela 15, os agentes protetores BHT e Butil-metoxi-dibenzoil-metano apresentaram um maior FPS e maior tempo de exposição. Já o protetor Octil-dimetil-PABA apresenta menor FPS e menor tempo de exposição. No entanto, de forma geral podemos afirmar que todos os agentes protetores apresentaram uma boa faixa de proteção em relação ao tempo de exposição ao sol, porém, essa proteção dependerá do tipo de pele. Dessa maneira, podemos afirmar que um bom protetor solar terá que atender a todos os requisitos aqui

citados, apresentando um alto valor para LogP, alto λ de absorção e baixa T. Se compararmos os parâmetros analisados para as substâncias protetoras estudadas com os filtros solares selecionados, podemos afirmar que o protetor solar que fornece melhor proteção a pele é o de marca N, já que a maioria dos compostos de sua composição atendem aos requisitos aqui estudados. Do mesmo modo, podemos afirmar que filtros solares que contém em sua composição o agente protetor BHT, fornece maior proteção à pele, devido ao seu alto FPS.

CAPÍTULO V - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com base nas análises estatísticas dos parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos por cálculos de química quântica, os agentes protetores apresentaram parâmetros importantes na determinação da proteção da pele. A química quântica possibilita estudar a interação dos parâmetros calculados com a proteção da pele. Com isso o presente estudo apresenta mais um exemplo da importância de modelos teóricos proporcionados pela química quântica para a identificação da melhor espécie protetora.

Pelos nossos estudos determinamos que um bom protetor solar deverá conter em sua formulação agentes protetores com um baixo Δ para que tenham um maior comprimento de onda de absorção, altos valores para LogP indicando a sua melhor permeabilidade na pele, e baixa transmitância para ter uma maior faixa de absorbância, fatores estes determinantes na proteção da pele.

Com nossas análises podemos averiguar todos os fatores que influenciaram na proteção da pele. Através dos modelos aqui propostos confere-se a relevância do nosso estudo, proporcionando melhor agrupamento das espécies estudadas, e afirmando quais agentes protetores apresentaram bons resultados para proteção contra os raios UV. Assim, de todos os filtros analisados o que apresentou melhores resultados foi o da marca N, pois, dentre as substâncias analisadas esse foi o que proporcionou uma melhor composição química.

Como perspectivas para este trabalho, pretendemos ampliar o estudo para novos agentes protetores como também realizar novos cálculos a nível DFT para os compostos isolados e complexados. Também pretendemos calcular o FPS para os agentes protetores isolados e complexados com DNA-guanina e melanina, além de estudar outros protetores que utilizam em sua composição os óxidos inorgânicos (como os de zinco e titânio). Acreditamos que esses óxidos deverão fornecer uma melhor proteção envolvendo suas propriedades químicas.

Pretende-se ainda estender a pesquisa para a área de ensino de química, onde desejamos colocar os filtros solares como situação problema para que os estudantes possam pesquisar e entender como as propriedades químicas estão ligadas a formulação desses cosméticos.

ANDREAS, L. *Nature Reviews*, v. 5, p. 113, 2005.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [Internet]. 2002. Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos, Resolução RDC 237. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct>.

AMARAL, A.T.DO, OLIVEIRA, A. C., NEIDLEIN, R., GALLACCI, M., CAPRARA, L., MIYAZAKI, Y., *Eur. J. Med. Chem.*, 1997.

BALOGH, T. S., apud, Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An. Bras. Dermatol.* vol.86 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2011.

BEDOR, C.; R.J.L. MORAIS , L.S. CAVALCANTI , J.V. FERREIRA , A.C. PAVÃO, Carcinogenic potential of endosulfan and its metabolites based on a quantum chemical model, *Science of the Total Environment* 408 6281 (2010).

BEDOR, C.; GIRALDO, L.; PAVÃO, A.C., Avaliação e reflexos da comercialização e utilização de agrotóxicos na região do submédio do Vale do S. Francisco, *Revista Baiana de Saúde Pública*, 31, 1 (2007).

BROWN, Theodore; LEMAY, H. Eugene; BURSTEN, Bruce E. *Química: a ciência central*. 9 ed. Prentice-Hall, 2005.

COSTA E SILVA. Ataque à pele química nova na escola N° 1, MAIO 1995.

Dossiê especial sobre o sol; *Cosméticos e Perfumes* 2003, 27, 29.

DAVOLOS E CORREA. protetores solares *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 1, 153-158, 2007.

DIFFEY, B. L.; *Sunscreens, suntans and skin cancer* 1996, 313, 942.

Food and Drug Administration [Internet]. Department of Health and Human Services. FDA USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Final Monograph. Disponível em: www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Over-the-CounterOTCDrugs/StatusofOTCRulemakings/ucm090244.pdf.

Food and Drug Administration (FDA). Department of Health, Education and Welfare. USA:Sunscreen drug products for over-the-counter drugs: proposed safety, effective and labeling conditions. Federal register. 43/166. 1978;38206-69.

Food and Drug Administration [Internet]. Department of Health and Human Services. FDA USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Final Monograph. Federal Register.1999;64(98):27689-93.Disponível em: www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Over-the-CounterOTCDrugs/StatusofOTCRulemakings/ucm090244.pdf.

FLOR, J. e DAVOLOS, M. R. protetores solares. *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 1, 153-158, 2007.

GROVES GA, AGIN PP, SAYRE PM. In vitro and In vivo methods to define sunscreen protection. *Australas J Dermatol*. 1979.

HENNE W. In vivo determination of the sunscreen factor of cosmetic preparations, history and the present state of art. *Parf Kosm*. 1983;64:415-423.

HENRIQUES, B. G. Desenvolvimento e avaliação de preparações lipossomais contendo filtros solares sólidos UVA e UVB. 2008. 174p. Dissertação (MESTRADO) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2013/12/teste-de-ong-reprova-10-protetores-solares-em-spray-vendidos-no-brasil.html> acesso em agosto 2017

LEÃO, M.B.C.; PAVÃO, A.C., A multivariate model of chemical carcinogenesis, *J. Mol. Structure (Theochem)* 719, 129 (2005).

LEÃO, M.B.C.; PAVÃO, A.C. An electron transfer mechanism for the dimethylnitrosamine carcinogen action. *J. Mol. Structure* 539, 297 (2001).

LEÃO, M.B.C.; DE SOUZA F.N.; TAFT, C.A *et al.* Cancer Protector Activity of Antioxidant Compounds. *J. Mol. Structure (Theochem)* 640, 163 (2003).

LEÃO, M.B.C.; LONGO, R. L.; PAVÃO, A.C. A molecular orbital analysis of the DNA Bases. *J. Mol. Structure (Theochem)* 490, 145 (1999).

LEÃO, M.B.C.; PAVÃO, A.C. A Molecular Orbital Analysis of Chemical Carcinogens. *Int. J. Quantum Chem.*, 62, 323 (1997).

LEÃO, M. B. C.; PAVÃO, A. C. *J. Mol. Structure*. v. 593, p. 297, 2001.

MASSART, D.L.; DIJKSTRA, A.; KAUFMAN, L. Evaluation and Optimization of Laboratory Methods and Analytical Procedures. *Analytica Chimica Acta*, 109, 1 (1979).

MANSUR, J. S.; BREDER, M. N. R.; MANSUR, M. C. A.; Azulay, R .D.; *An. Bras. Dermatol.* 1986, 61, 167.

MENDES, D. A. G. B. Participação do óxido nítrico no fenômeno de hiperproliferação da epiderme em camundongos. 2009. 79p. Dissertação (MESTRADO) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

SANTOS, V. S. "Pele"; *Brasil Escola*. Disponível em <<https://brasilecola.uol.com.br/biologia/pele.htm>>.

SILVA RC, BARROS KA, PAVÃO AC. Carcinogenicity of carbendazim and its metabolites. *Quím Nova [online]* 2014; 37:1329-1334.

SILVA, R.R; MACHADO, P.F.L; ROCHA, R.J; SILVA, S. C. F. A Luz e os Filtros Solares: Uma Temática Sociocientífica. *Rev. Virtual Quim.* |Vol 7| |No. 1| |218-241| 2015.

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 Photoimmunol Photomed.* 2009;25:175-80.

STREILEIN, J. W.; TAYLOR, J. R.; VINCEK, V.; KURIMOTO, I.; SHIMIZU, T.; Tié, C.; Coulomb, C.; *Immunol. Today* 1994, 15, 174.

OSTERWALDER U, HERZOG B. SPF: World Wide Confusion. *Br J Dermatol.* 2009;161(Suppl. 3):13-24.

ROGGIA, I. Avaliação da Estabilidade, Liberação e Permeação Cutânea de Nanocápsulas contendo Benzofenona-3. 2009. 134p. Dissertação (Mestrado) – Centro Universitário Francisco de Santa Maria, Santa Mraia, Rio Grande do Sul, 2009.

www.inca.gov.br acesso em setembro de 2017.

www.portal.anvisa.gov.br acesso em agosto de 2017.

www.proteste.org.br acesso em agosto de 2017.