

RAFAELA MARQUES DA COSTA

**NOVOS AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA
FOTOPROTEÇÃO**

Orientadora: Prof. Doutora Catarina Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

**Lisboa
2017**

RAFAELA MARQUES DA COSTA

**NOVOS AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA
FOTOPROTEÇÃO**

Tese apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no dia 05-04-2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº64/2018, de 9 de fevereiro, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Nuno Almeida Saraiva

Arguente: Prof.^a Doutora Maria Lídia Palma

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Catarina Reis

Vogal: Prof.^a Ana Mirco (Especialista ULHT)

Vogal: Prof.^a Maria Dulce Santos (Especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

**Lisboa
2017**

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Dra. Catarina Reis, minha orientadora e professora que me fez gostar da área de Tecnologia Farmacêutica e pela sua disponibilidade em me ajudar neste trabalho.

Agradeço à minha família, em especial aos *Meus Pais e Meus Avós*, por acreditarem sempre em mim e naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.

Por fim, um agradecimento especial também aos meus colegas e amigos de curso, pela vossa amizade, companheirismo e ajuda, fatores muito importantes e que me permitiram que cada dia fosse encarado com particular motivação.

Resumo

A pele apresenta mecanismos de defesa naturais contra a radiação UV, sendo o mais conhecido a produção de um pigmento, a melanina. Contudo, a proteção que este pigmento nos confere está limitada, sendo assim o uso de fotoproteção indispensável.

O uso da fotoproteção é reconhecida como uma medida importante para proteger a pele da radiação UV evitando uma variedade de efeitos negativos sobre a pele, desde o envelhecimento cutâneo ao cancro da pele.

Os filtros UV estão presentes na composição dos produtos de proteção solar e destinam-se especificamente a filtrar certas radiações UV. Estes filtros também podem ser adicionados a outros produtos cosméticos de uso pessoal, como os produtos de maquilhagem.

O espectro de radiação UV divide-se em UVA (320-400nm), responsável pelo aparecimento dos sinais do envelhecimento cutâneo e danos indiretos no DNA; UVB (290-320nm), responsável pelo eritema solar e danos diretos no DNA e, UVC (100-290nm), cuja radiação fica retida na camada de ozono. A radiação IV também tem mostrado ser responsável por vários danos cutâneos.

Esta dissertação aborda os avanços tecnológicos na fotoproteção tais como novas formulações, compostos naturais com efeito fotoprotetor, ensaios clínicos realizados para eficácia de fotoproteção e a regulamentação exigida.

Palavras-chave: Pele, Radiação UV, Radiação IV, Filtros UV, Fotoproteção da pele

Abstract

The skin has natural defense mechanisms against UV radiation, the best known being the production of a pigment, melanin; however, the protection that this pigment gives us is limited protection, so the use of photoprotection is indispensable.

The use of photoprotection is recognized as an important measure to protect the skin from UV radiation avoiding a variety of negative effects to the skin, from skin aging to skin cancer.

UV filters are present in the composition of sunscreen products and are specifically designed to filter certain UV rays. These filters can also be added to other cosmetic products for personal use, such as make-up products. The UV radiation spectrum is divided into UVA (320-400nm), responsible for the appearance of signs of skin aging and indirect DNA damage, UVB (290-320nm), responsible for solar erythema and direct damages in DNA, and in UVC (100-290nm), whose radiation is generally retained in the ozone layer. UV radiation has also been shown to be responsible for various skin damage.

This dissertation addresses the technological advances in photoprotection such as new formulations, natural compounds with photoprotective effect, clinical trials performed for photoprotection efficacy assessment and the required regulation.

Key-words: Skin, UV radiation, UV radiation, UV filters, Photoprotection of skin

Abreviaturas, siglas e símbolos

AO- Antioxidantes

BHE- Barreira Hematoencefálica

CCPC- Comité Científico dos Produtos de Consumo

CCSC- Comité Científico da Segurança dos Consumidores

CW- Comprimento de onda crítico *in vitro*

EC- Epicatequina

ECG- Galhato de epicatequina

EGC- Epigallocatequina

EGCG – Galhato de epigallocatequina

FDA - *Food and Drug Administration*

FPS- Fator de Proteção Solar

IV – Infravermelha

IVA- Infravermelha A

IVB- Infravermelha B

IVC- Infravermelha C

mL- Mililitros

MC1R- Melanocortina 1

MMP – Metaloproteinase

MMP1- Metaloproteinase-1

nm- Nanómetro

OC- Octocrileno

PDE2- Fosfodiesterase 2

PhK- Fosforilase quinase

ROS- Espécies reativas de oxigénio

SNC- Sistema nervoso central

TiO₂- Dióxido de Titânio

UV- Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB- Ultravioleta B

UVC- Ultravioleta C

VIS – visível

ZnO- Óxido de Zinco

4-MBC- Metilbenzilideno- Cânfora- 4

Índice

Introdução	11
A Pele	12
Envelhecimento Cutâneo	16
Fotoproteção	18
1. Determinação do FPS	19
2. Fotoprotetores Naturais	20
2.1. Chá verde	21
2.2. Curcuma	22
2.3. Própolis.....	22
2.4. Cafeína	23
2.5. Maca.....	24
2.6. Cardo Mariano	24
2.7. Vitamina C	25
3. Protetores Químicos	26
3.1. Filtros Orgânicos.....	26
3.1.1. Octilmetoxicinamato	27
3.1.2. Benzofenona-3	27
3.1.3. Benzofenona-4	27
3.1.4. Metilbenzilideno-cânfora-4.....	28
3.1.5. Octocrileno	28
3.2. Filtros Inorgânicos.....	28
3.2.1. Óxido de Zinco	29
3.2.2. Dióxido de Titânio.....	30
4. Toxicidade	31
Radiação Infravermelha	32
Métodos para determinação do FPS	34
Outras Formulações fotoprotetoras além dos produtos fotoprotetores “clássicos”	38
1. Sunlover®	38
2. Heliocare®	39
3. Proteção Capilar	39

4. Sticks	39
5. Proteção labial.....	39
6. Produtos de maquilhagem.....	40
7. Cremes hidratantes diários	40
Regulamentação dos protetores solares	41
1. Rotulagem.....	43
2. Estabilidade	44
Estudo de protetores solares comercializados em Portugal.....	46
Conclusão	48
Bibliografia	50

Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação do tipo de pele em função das suas características.

Tabela 2 - Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS.

Tabela 3 - Comparação entre diferentes protetores solares FPS 30 vendidos em Portugal.

Índice de figuras

Figura 1 - Constituição da pele humana.

Figura 2 - Imagem UV como mecanismo para identificar regiões de aplicação de protetor solar incompletas.

Figura 3 - Modo de ação de um filtro químico que absorve a radiação.

Figura 4 - Modo de ação de um filtro químico que reflete a radiação.

Figura 5 - Correlação entre a quantidade de protetor solar aplicado e a proteção UVA.

Introdução

O aumento da radiação ultravioleta na superfície da Terra levou à diminuição da camada do ozono nas últimas décadas, acelerando assim a necessidade de proteger a pele humana contra os efeitos nocivos das radiações UV (ultravioleta), como eritema, edema, hiperpigmentação, fotoenvelhecimento e cancro de pele. Existem várias formas de proteger a pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. A forma mais comum de reduzir a quantidade de radiação UV que penetra na pele é a aplicação tópica de produtos protetores solares que contêm moléculas ativas que absorvem ou refletem UV¹.

A radiação UV que atinge a superfície da Terra é dividida em três tipos com base no comprimento de onda: UVA, UVB e UVC. A radiação UVA, a onda longa (320 a 400 nm), é aproximadamente 95% da radiação UV. Esta pode penetrar profundamente na derme, onde induz a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Esta é dividida em dois tipos UVA1 (340 a 400 nm) e UVA2 (320 a 340 nm).

A radiação UVB, a onda curta (290 a 320 nm), é apenas 5% da radiação UV. É absorvida na epiderme pelo DNA celular causando danos diretos no DNA, inflamação, desregulamentação nas vias de sinalização celular e fotocarcinogénese². A radiação UVC tem o comprimento de onda compreendido entre 100 a 290 nm.

As estratégias tópicas devem proteger contra a amplitude dos comprimentos de onda solar UVA, UVB e radiação infravermelha (IV) que são prejudiciais à pele. Para fornecer a cobertura de largo espectro necessária existem combinações de filtros UV orgânicos e inorgânicos, juntamente com moléculas que são capazes de interferir e / ou prevenir os efeitos deletérios da luz solar³.

No entanto, cada vez mais o uso de produtos naturais com origem em plantas é notório e é necessária mais pesquisa para avaliar como sua inclusão pode aumentar ou alterar a função dos protetores solares⁴.

A Pele

A evolução assegurou que as plantas e os animais desenvolvessem mecanismos de proteção efetivos contra os efeitos potencialmente nocivos da radiação UV. O bronzeamento é um desses mecanismos de proteção da pele nos seres humanos⁵.

Os raios ultravioleta podem ter efeitos prejudiciais e benéficos. O principal benefício para a saúde da exposição à radiação UV é a produção de vitamina D⁶. Desempenha um papel fundamental nos transtornos esqueléticos e cardiovasculares, cancro, doenças do sistema nervoso central, doenças reprodutivas, infeções e distúrbios auto-imunes e dermatológicos. As duas principais fontes de vitamina D são a exposição ao sol e a ingestão oral, incluindo suplementação de vitamina D⁷. Vários fatores são importantes na presença da vitamina D no organismo, como o tipo de pele segundo Fitzpatrick, sexo, índice de massa corporal, atividade física, consumo de álcool e polimorfismos do recetor de vitamina D⁷. Os pacientes com distúrbios fotossensíveis tendem a evitar a exposição ao sol, e esta prática, juntamente com a fotoproteção, pode colocar essa categoria de pacientes em risco de deficiência de vitamina D. É importante a manutenção de uma concentração sérica de vitamina D dentro de níveis normais especialmente na dermatite atópica, psoríase, vitiligo, erupção de luz polimórfica, fungos micoses, alopecia, lúpus eritematoso sistémico e em doentes com melanoma⁷.

A radiação UVC tem a propriedade da ionização, agindo como um forte agente mutagénico, que em casos adversos pode causar cancro de pele⁸. Numerosos fatores genéticos foram identificados em seres humanos envolvidos na indução de cancro de pele pela radiação UV⁸.

As radiações UV ativam o sistema imunológico cutâneo, o que levam a uma resposta inflamatória por diferentes mecanismos. A primeira linha de mecanismo de defesa contra a radiação UV é a melanina que absorve a radiação UV e dissipa a radiação UV como calor⁸. O recetor da superfície celular dos queratinócitos responde à lesão induzida por radiação UV e provoca a apoptose para evitar a transformação maligna. Além da formação de foto-dímeros no genoma, a radiação UV também pode induzir mutação gerando radicais livres e os nucleotídeos são altamente suscetíveis a essas lesões de radicais livres⁸. O recetor de melanocortina 1 (MC1R) está implicado

em diferentes danos induzidos por radiação UV, como pigmentação e cancro da pele. A radiação UVB induz a formação de pré-vitamina D3 na camada epidérmica da pele⁸.

A pele é composta por três camadas principais de tecido; a derme é uma camada de tecido conjuntivo que está unida à hipoderme e a epiderme é uma camada de tecido epitelial que assenta na derme⁹. A derme é responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele. É constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. O colagénio constitui o principal tipo de fibra do seu tecido conjuntivo, mas encontram-se também presentes fibras de elastina e fibras reticulares. Na derme, em comparação com a hipoderme, as células adiposas e os vasos sanguíneos são escassos. Na derme encontram-se também terminações nervosas, folículos pilosos, músculos lisos, glândulas e vasos linfáticos⁹.

Por sua vez, a epiderme é constituída por epitélio pavimentoso estratificado, separado da camada papilar da derme por uma membrana basal. A epiderme não é tão espessa como a derme. A epiderme não contém vasos sanguíneos e é alimentada por difusão a partir dos capilares da camada papilar. A maior parte das células da epiderme são designadas por queratinócitos, pois produzem uma mistura proteica denominada queratina⁹. Os queratinócitos são responsáveis pela resistência estrutural e pelas características de permeabilidade da epiderme. As outras células da epiderme incluem os melanócitos, que contribuem para a cor da pele, as células de Langerhans, que têm um aspeto dendrítico e existem principalmente no estrato espinhoso, fazem parte do sistema imunitário estando envolvidas nas reações cutâneas em contacto com algumas substâncias e as células de Merkel, que são células epidérmicas especializadas associadas a terminações nervosas, responsáveis por detetar o tato superficial e a pressão superficial⁹.

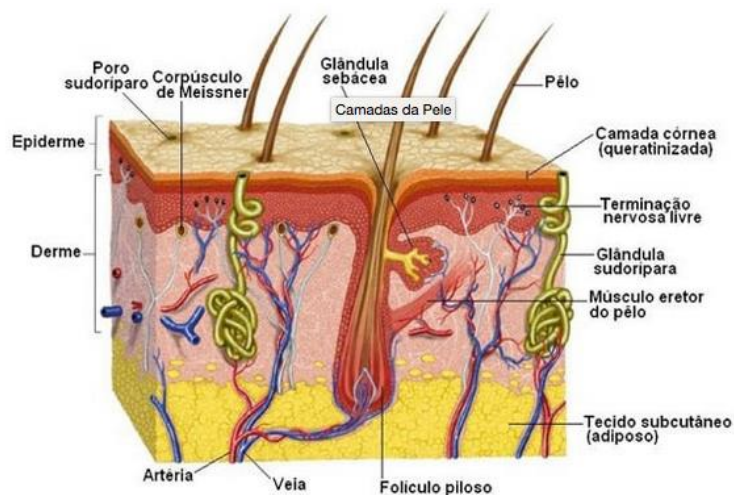


Figura 1 – Constituição da pele humana, retirado de (Seeley R. et al, 2003)⁹.




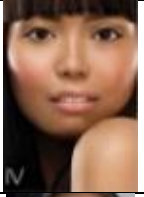

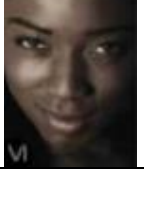
A pele humana, os olhos e a cor do cabelo dependem da produção de melanina¹⁰. Dependendo da sua quantidade, qualidade e distribuição, a melanina desempenha um papel fundamental na proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação UV e do stress oxidativo de vários poluentes ambientais. No entanto, uma produção excessiva de melanina causa sérios problemas dermatológicos, como sardas, pigmentações, melasma e cancro¹⁰. Assim, a regulação da produção de melanina é importante para controlar a hiperpigmentação. A melanogênese, uma via biossintética para produzir o pigmento de melanina em melanócitos, envolve uma série de reações complexas enzimáticas e catalíticas químicas¹⁰. Vários fatores extrínsecos tais como a radiação UV¹¹ e fatores intrínsecos como moléculas segregadas por queratinócitos ou melanócitos circundantes e fibroblastos, todos estes fatores regulam a melanogênese¹⁰.

Na pele, o efeito negativo da radiação UV mais comum é o cancro de pele^{6, 12}. Está dividido em duas subcategorias: cancro de pele não melanoma que é composto por carcinoma de células basais e cancro de pele melanoma que é composto por carcinoma de células escamosas².

A incidência de cancro da pele aumentou nos últimos 50 anos, principalmente em indivíduos de pele clara, Fototipo I¹³. A pele é classificada em fotótipos seguindo a escala de Fitzpatrick, tal como apresenta a Tabela 1¹³.

Enquanto os protetores solares têm sido eficazes a proteger a pele contra uma variedade de patologias relacionadas com a radiação UV, a sua popularidade tem vindo a crescer e, com isto, questiona-se a sua segurança no meio ambiente e saúde humana¹⁴. Os efeitos do protetor solar na síntese cutânea da vitamina D induzida pela luz solar têm sido objeto de debate nos últimos anos, havendo a possibilidade de poderem bloquear a síntese de vitamina D ou atuar como disruptor endócrino. Porém, a análise de estudos mais recentes sugerem que o uso normal de protetor solar não diminui a síntese cutânea de vitamina D¹⁵.

Tabela 1 – Classificação do tipo de pele em função das suas características¹³.

Tipo de Pele	Características	Sensibilidade	Ilustração
Tipo I	Queima com facilidade; Nunca bronzeia.	Muito sensível	
Tipo II	Queima com facilidade; Bronzeia muito pouco.	Sensível	
Tipo III	Queima moderadamente; Bronzeia moderadamente.	Sensibilidade normal	
Tipo IV	Queima pouco; Bronzeia com facilidade.	Sensibilidade normal	
Tipo V	Queima raramente; Bronzeia bastante.	Pouco sensível	
Tipo VI	Nunca queima; Totalmente pigmentada.	Nada sensível	

Envelhecimento Cutâneo

A luz solar é indispensável para a vida. O envelhecimento da pele é determinado não só por fatores genéticos, mas também pela influência da radiação solar que, em todas as suas regiões espectrais, induz ROS na pele humana. Abaixo de uma concentração crítica, os ROS são importantes como sinalizadores de processos no corpo humano. Excedendo um valor de limiar crítico, os ROS levam a danos celulares que, por sua vez, podem induzir ao envelhecimento da pele, imunossupressão e até mesmo cancro de pele^{12,16,17}. Um estudo recente mostrou que 50% dos ROS induzidos na pele humana pela radiação solar foram causados pelas regiões espectrais visíveis e IV^{18,19}.

A radiação UVB é um componente inerente da luz solar que atravessa a epiderme e atinge a derme superior, levando ao aumento do stress oxidativo, ativação da resposta inflamatória e acumulação de dano do DNA entre outros efeitos. O aumento da radiação UVB na Terra devido à destruição da camada do ozono, representa uma grande ameaça ambiental para a pele, aumentando o risco de danos com consequências a longo prazo, como fotoenvelhecimento e cancro de pele²⁰.

O envelhecimento da pele é também caracterizado por várias manifestações estéticas indesejáveis como despigmentação e pigmentação, rugas, rugosidades e flacidez. A discromia é muitas vezes uma característica proeminente na pele exposta ao sol, principalmente do rosto, que afeta sobretudo a auto-estima produzindo assim um efeito negativo na interação social^{6,21}. Existem vários procedimentos dermatológicos tais como tratamentos com lasers e luz pulsada que são frequentemente utilizados para solucionar este tipo de problema. Outro risco associado à exposição à radiação UV é o melanoma. O uso de filtro solar atrasa a formação deste e bloqueia os danos ao DNA causados pelos raios UV^{6,21,22}.

A radiação UV altera o DNA e, por conseguinte, o equilíbrio antioxidante celular, as vias de transdução de sinal, a imunologia e a matriz extracelular. As alterações de DNA incluem dímeros de timina-timina induzidos por radiação UV e perda do gene supressor de tumor p53²³. A radiação UV reduz o estado antioxidante celular formando ROS, induz genes pró-inflamatórios e provoca imunossupressão pelo esgotamento do número e atividade das células epidérmicas de Langerhans. Além disso, a radiação UV modifica a matriz extracelular, aumentando a produção de metaloproteinases (MMP) e reduzindo o colagénio e a elastina²³⁻²⁵.

As mitocôndrias são a principal fonte do stress oxidativo celular e fazem parte do envelhecimento cutâneo. As fontes externas e internas do stress oxidativo que incluem radiação UV, poluição, estilo de vida como o exercício e a dieta, álcool e tabagismo podem potencialmente afetar a pele¹⁶.

Estes parâmetros podem ajudar no desenvolvimento de cosméticos e protetores solares para reduzir os efeitos do envelhecimento^{22,26}.

Fotoproteção

A exposição solar, ainda que apresente alguns benefícios como a obtenção de vitamina D, importante para o metabolismo ósseo, provoca danos que podem ser irreversíveis, sendo assim o uso de protetor solar indispensável^{1,22}.

Cerca de 90% dos melanomas são causados pela radiação UV pelo que, são eminentemente evitáveis²⁷.

Com base no mecanismo de proteção, as moléculas ativas nos protetores solares são amplamente divididas em agentes inorgânicos e orgânicos. Os filtros solares inorgânicos refletem e dispersam a radiação UV e visível, enquanto os filtros solares orgânicos absorvem a radiação UV e depois emitem energia na forma de calor ou luz¹.

O protetor solar ideal deve, em primeiro lugar, fornecer eficácia superior com cobertura de ampla gama e fotoestabilidade. Deve ter uma sensação confortável e revestir uniformemente a superfície da pele. Por fim, deve ser comercializado a um custo razoável para o consumidor³.

No entanto, a proteção só é eficaz através de uma aplicação correta, e as áreas que são normalmente esquecidas são as que correm maior risco de ter danos causados pela radiação UV²⁸. Num estudo anterior determinou-se as áreas específicas do rosto que são esquecidas durante a aplicação do protetor solar²⁸. Neste estudo, 57 participantes foram fotografados com uma câmara sensível a UV antes e depois da aplicação do protetor solar (Figura 2)²⁸.

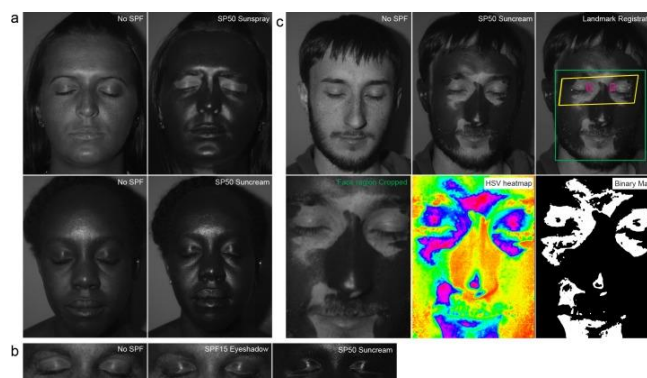


Figura 2- Imagem UV como mecanismo para identificar regiões de aplicação de protetor solar incompletas, retirado de (Pratt H. et al, 2017)²⁸.

Concluiu-se que as regiões das pálpebras e periorbital foram esquecidas durante a aplicação do protetor solar. Portanto, outros mecanismos de proteção solar devem ser amplamente promovidos, como óculos de sol com proteção UV. Apesar do aumento da conscientização do sol e do uso da proteção solar, entre 5-10% de todos os câncros da pele ocorrem nas pálpebras. A alta prevalência de cancro de pele não melanoma nas pálpebras é devido à pele ser a mais fina do corpo e, portanto, muito vulnerável a danos causados pela exposição prolongada à luz UV²⁸. Por isso, é importante proteger adequadamente esta área vulnerável, e o uso de formulações de protetor solar têm sido promovidas²⁸.

Para o correto uso do protetor solar é necessário duas condições: 1) quantidades adequadas da substância a ser aplicada com a frequência apropriada de reaplicação, e 2) cobertura efetiva de todas as áreas expostas ao sol²⁸.

Foi demonstrado que, mesmo quando a frequência de aplicação e a quantidade aplicada são apropriadas, a técnica de aplicação em termos de cobertura, muitas vezes é inadequada²⁸.

1. Determinação do FPS

O Fator de Proteção Solar (FPS) é um sistema de classificação numérica que indica o grau de proteção oferecido por um produto com proteção solar²⁹. É determinado com a proporção da menor quantidade de radiação UVB necessária para produzir eritema mínimo na pele protegida pelo protetor solar para a quantidade de radiação necessária para produzir o mesmo eritema sobre a pele desprotegida. Como a radiação UVB causa aproximadamente 1000 vezes mais eritema em comparação com a radiação UVA, o FPS é em grande parte uma medida de proteção contra UVB³. A Comissão Europeia classifica o FPS segundo a tabela seguinte.

Tabela 2 - Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS³⁰.

Proteção	FPS
Baixa	6-10
Média	15-25
Alta	30-50
Muito Alta	50+

2. Fotoprotetores Naturais

Vários compostos naturais com propriedade de absorção UV são utilizados para substituir ou reduzir a quantidade de agentes protetores solares químicos. Além da propriedade de absorção de radiação UV, a maioria dos compostos naturais atua como agentes antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores, que proporcionam proteção adicional contra os efeitos nocivos da exposição à radiação UV. Os compostos derivados de fontes naturais ganharam atenção considerável para o uso em produtos protetores solares e reforçaram a tendência do mercado em relação aos cosméticos naturais. Isso aumenta a importância de haver uma ampla seleção de moléculas ativas em formulações de protetor solar¹.

O crescente conhecimento em mecanismos de fotoenvelhecimento, pesquisa e desenvolvimento de preparações tópicas clinicamente eficientes, não tóxicas e sustentáveis, continua a ser um grande desafio para a Indústria Farmacêutica e Cosmética³¹.

A quimioprevenção através do consumo dietético de produtos naturais é uma das potenciais medidas preventivas. Os produtos naturais receberam uma grande atenção na comunidade científica devido à sua baixa toxicidade, baixo custo, aceitação humana e eficácia considerável. Os polifenóis são um desses compostos promissores contra o cancro de pele induzido por radiação UV. Eles são considerados potentes agentes fotoprotetores devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-proliferativas e anti-cancerígenas².

Os polifenóis são um grupo de compostos presentes nas plantas³² e são encontrados em muitos alimentos, como o chá verde. Evidências crescentes sugerem que os polifenóis podem ser usados para a prevenção de queimaduras solares, tanto oral como topicamente, uma vez que diminuem os efeitos nocivos da radiação UVA e UVB na pele³³. As suas características comuns são: a estrutura do anel de uma molécula, grupos hidroxilo nos anéis e um sistema de ligação dupla conjugada. Essa estrutura torna os polifenóis ativos antioxidantes. Também demonstraram ter propriedades anti- imunossupressoras³².

A melhor abordagem atual é a combinação de antioxidantes naturais que atuam em sinergia³⁴. De seguida serão apresentados alguns exemplos de produtos

naturais com propriedades de fotoproteção que com os estudos realizados até hoje mostraram ter boas propriedades fotoprotetoras e mostram ser promissores para estudos nesta área.

2.1. Chá verde

O chá verde é proveniente das folhas da planta *Camellia sinensis*³⁵. É a segunda bebida mais consumida em todo o mundo, depois da água. O chá verde é processado com folhas maduras. É uma fonte abundante de polifenóis e antioxidantes². Como antioxidante, este possui uma atividade mais potente que a vitamina C e a vitamina E e são capazes de eliminar o oxigénio singlete, o peróxido de hidrogénio e os radicais superóxido e peróxido^{2,34,35}.

Existem quatro grandes classes de polifenóis no chá verde: epicatequina (EC), galhato de epicatequina (ECG), epigallocatequina (EGC) e galhato de epigallocatequina (EGCG)². O maior constituinte e altamente quimiopreventivo do chá verde responsável pelos efeitos bioquímicos e farmacológicos é o EGCG³⁵.

Estudos anteriores demonstraram que o tratamento tópico ou o consumo oral de polifenóis de chá verde inibem a carcinogénese química cutânea induzida por radiação UV³⁵. O tratamento de EGCG na pele humana resultou na inibição do eritema induzido por UVB, stress oxidativo e infiltração de leucócitos inflamatórios. Os estudos *in vitro* e *in vivo* em animais e humanos concluíram ainda que os polifenóis do chá verde são de natureza fotoprotetora e podem ser utilizados como agentes farmacológicos para a prevenção de distúrbios cutâneos induzidos por radiação UVB, incluindo fotoenvelhecimento, cancro de pele de melanoma e não melanoma³⁵.

Com base nestas descobertas promissoras, a adição de polifenóis do chá verde, isolados ou em combinação com outros protetores, em produtos tópicos, como protetores solares e cremes pode melhorar a proteção contra o desenvolvimento de cancro de pele induzido por radiação UVB. Por conseguinte, é totalmente necessária mais pesquisa e desenvolvimento a fim de obter um uso prático dos polifenóis do chá verde numa escala comercial e encontrar análogos de polifenóis mais estáveis.^{2,36} A marca Nivea® comercializa uma gama de produtos que contém extrato de chá verde na sua composição³⁷.

2.2. Curcuma

A curcumina é uma especiaria amarela derivada de rizomas secos de *Curcuma longa*³⁸ e demonstrou possuir efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, anticancerígenos, anti-mutagênicos, anticoagulantes e anti-infecciosos significativos³⁹. Em estudos anteriores investigaram-se os efeitos fotoprotetores da curcumina contra os danos induzidos por radiação UVB em ratos sem pêlo³⁹. A aplicação tópica de curcumina inibiu significativamente as células inflamatórias induzidas por radiação UVB, a deficiência na acumulação de colagénio e a peroxidação lipídica³⁹.

A curcumina é um inibidor de PhK seletivo e não competitivo. A PhK é a enzima que catalisa a conversão de ATP (adenosina trifosfato) em ADP (adenosina difosfato). A ATP é utilizada em quase todas as reações endergónicas das células⁹. Por inibição de PhK, a curcumina visa múltiplas vias dependentes de PhK, com efeitos benéficos sobre uma série de doenças da pele induzidas por lesões⁴⁰.

Verificou-se também que, o tratamento com curcumina, diminuiu a produção do oxigénio reativo intracelular, os danos do DNA e promoveram a atividade de reparo do DNA³⁹. Concluiu-se assim que, a curcumina tem forte potencial para prevenir e tratar inflamação aguda induzida por radiação UV e o fotoenvelhecimento³⁹.

2.3. Própolis

A própolis é uma substância resinosa produzida por abelhas, *Apis mellifera*, de várias plantas⁴¹. Com várias atividades farmacológicas e biológicas, a própolis tem sido utilizada na medicina popular e nas terapias complementares desde a antiguidade⁴¹. Muitos estudos indicam que a própolis exerce muitas funções biológicas que podem ser atribuídas aos seus componentes antioxidantes e anti-inflamatórios, incluindo diferentes classes de polifenóis⁴². Um estudo realizado anteriormente identificou os compostos fenólicos, terpenos e tocoferol como compostos principais da própolis. Assim, a própolis produzida por *Apis mellifera* contém compostos importantes capazes de minimizar a ação de substâncias oxidantes no organismo⁴³ e protege os fibroblastos contra a morte celular induzida por radiação UVA⁴².

2.4. Cafeína

A cafeína é um alcalóide obtido das folhas secas do chá *Camellia sinensis* ou dos grãos do café *Coffea arábica*⁴⁴. Um estudo realizado demonstrou que a cafeína é um potente inibidor da carcinogénese induzida por radiação UVB e aumenta seletivamente a apoptose em tumores⁴⁵. Embora este efeito seja principalmente através de uma via independente, o gene supressor tumoral p53, o mecanismo pelo qual a cafeína inibe a formação de tumor da pele não ficou totalmente esclarecido⁴⁵.

Uma vez que a cafeína é um inibidor de fosfodiesterase não específico, investigou-se os efeitos de vários inibidores da fosfodiesterase na formação de células de queimaduras solares na pele de ratos após uma exposição prolongada à radiação UVB e concluiu-se que a PDE2 tem um papel importante nos tumores induzidos por radiação UVB e que os inibidores de PDE2, tal como a cafeína, podem ser úteis para a prevenção e tratamento do cancro de pele⁴⁵. A PDE2 é uma enzima que hidrolisa o AMPc (adenosina monofosfato cíclico), transformando-o em AMP. Como resultado, a proteína quinase é inativada e há predomínio da forma desfosforilada das enzimas o que, na maioria das vezes, as inativam. A redução do nível de AMPc (decorrente da degradação) inibe a lipólise (isto é, a quebra de lípidos, as células que armazenam gordura)⁹.

A cafeína tem um efeito protetor solar que inibe a formação induzida por radiação UVB de dímeros de timina e lesões provocadas pela queimadura solar na epiderme de ratos⁴⁶. Surpreendentemente, o consumo de café descafeinado não teve nenhum efeito inibitório. Além disso, a administração oral de cafeína tem um efeito biológico que estimula a apoptose induzida por UVB, aumentando assim a eliminação de células pré-cancerosas danificadas e também aumenta a apoptose em tumores. A administração de cafeína estimula a apoptose induzida por UVB por mecanismos independentes do gene supressor de tumores, p53⁴⁷.

2.5. Maca

A maca, *Lepidium meyenii*, é uma planta originária das terras altas peruanas com diversas propriedades biológicas, como a capacidade de proteger a pele de lesões inflamatórias causadas por radiação UV, bem como as suas propriedades antioxidantes e imunomoduladoras⁴⁸. O efeito fotoprotetor de extratos de três variedades de folhas (vermelho, amarelo e preto) de maca, *Lepidium meyenii*, foi avaliado em pele de ratinhos exposta à radiação UVB. As três variedades possuíam propriedades de absorção UVA / UVB e apresentaram atividade antioxidante, sendo que a maca vermelha apresentou uma atividade mais alta, seguida da maca preta e amarela⁴⁹.

Todas as variedades de maca analisadas, impediram o desenvolvimento de queimaduras solares, hiperplasia epidérmica, infiltração leucocitária e outras alterações produzidas pela radiação UVB⁴⁹. A presença de atividade antioxidante significativa e a inibição da peroxidação lipídica sugerem que a proteção contra a radiação UV observada pode ser parcialmente atribuível a esse mecanismo⁴⁹.

2.6. Cardo Mariano

A silimarina é derivada da planta de cardo mariano, *Silybum marianum*. Este flavonóide tem fortes efeitos antioxidantes capazes de eliminar os ROS e prevenir a oxidação de lípidos e lipoproteínas. Num estudo anterior verificou-se que a silimarina tópica inibe as células de queimaduras solares, evita os dímeros de pirimidina e reduz o número de tumores induzidos por UVB³. Outros estudos anteriores demonstraram que o tratamento com silibinina, principal componente ativo da silimarina, ativa o gene supressor tumoral p53 tanto *in vitro* como *in vivo* mas ainda é desconhecido se a silibinina exerce os seus efeitos protetores principalmente através do gene p53³. Curiosamente, o tratamento com silibinina também inibiu os marcadores inflamatórios induzidos por radiação UVB no tecido da pele. Esses resultados confirmaram ainda que a ausência do alelo p53 predispõe para o cancro da pele e estabeleceu que a silibinina medeia a sua proteção contra fotodinâmica induzida por radiação UVB, inflamação e cancro de pele parcialmente pela ativação de p53⁵⁰.

2.7. Vitamina C

A pele contém altas concentrações de vitamina C que suporta funções importantes e bem conhecidas tais como, estimular a síntese do colagénio e auxiliando na proteção antioxidante contra a radiação UV⁵¹. Este conhecimento é frequentemente usado como razão para a adição de vitamina C a aplicações tópicas, mas a eficácia desse tratamento, em oposição à otimização da ingestão dietética de vitamina C, é mal compreendida⁵¹. Sugere-se que a vitamina C impede parcialmente a produção de ROS e a diminuição da biossíntese de colagénio. Também num grau similar impede o desequilíbrio redox UVA e UVB⁵². Por exemplo, a linha de vitamina C da marca The Body Shop® apresenta desde loções hidratantes, esfoliantes e sprays indicados para combater o envelhecimento e deixar a pele com efeito energizante⁵³.

3. Protetores Químicos

Atualmente, existem dois tipos de filtros UV que são usados em protetores solares: filtros orgânicos ou químicos: octilmetoxicinamato (OMC), benzofenona-3 (BP-3) ou octocrileno, que absorvem a luz na gama UV, e filtros inorgânicos ou físicos: óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂), que dispersam e refletem os raios UV¹⁵. Os protetores solares geralmente são compostos por mais de um desses filtros UV: orgânico, inorgânico ou uma mistura de ambos, o que proporciona um amplo espectro de proteção¹⁵. Além da sua eficácia, nos últimos anos tem-se questionado também sobre os principais ingredientes de diferentes protetores solares, principalmente sobre o impacto no meio ambiente e a sua potencial toxicidade¹⁵.

3.1. Filtros Orgânicos

Os filtros orgânicos ou químicos são os mais utilizados em protetores solares e outros produtos cosméticos^{15,54}. São um grupo de compostos que absorvem a radiação UV, tal como evidência a Figura 4⁵⁵. Estes podem ser classificados pelo tipo de radiação ultravioleta (UV) que absorvem, nomeadamente os filtros UVB, UVA ou UVB-UVA¹⁵. A principal via de exposição humana é a absorção dérmica, no entanto, outras vias de exposição ambiental também devem ser consideradas¹⁵.

Os filtros UV químicos são facilmente absorvidos pela pele e atingem a circulação sistémica. Deste modo, estes filtros acumulam-se em vários tecidos como: tecido adiposo, fígado e cérebro. A sua lipofilicidade permite que atravessem facilmente a barreira hematoencefálica (BHE). No entanto, os efeitos dos filtros UV orgânicos no sistema nervoso central (SNC) ainda não estão totalmente esclarecidos¹⁵.

Os últimos desenvolvimentos ao nível dos protetores solares orgânicos passam também por uma melhoria da eficácia e aplicabilidade destes filtros. Assim, tem sido desenvolvida a produção de microcápsulas de gel contendo os filtros UV encapsulados em partículas de sílica com aproximadamente 1 µm de diâmetro⁵⁶. A vantagem deste tipo de formulação passa por uma redução na penetração dos filtros UV através da pele, assim como uma melhoria na estabilidade e uma diminuição de possíveis reações alérgicas⁵⁶.

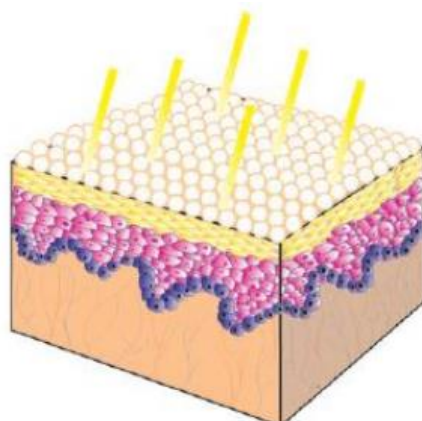


Figura 3 - Modo de ação de um filtro químico que absorve a radiação, retirado de (Shai A. et al, 2009)⁵⁷.

3.1.1. Octilmetoxicinamato

O octilmetoxicinamato (OMC) é um filtro UVB também conhecido como octinoxato e 4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo. Este composto é aprovado como ingrediente cosmético nos EUA e na União Europeia (UE) em concentrações de 7,5-10% (m/m)¹⁵. Em Portugal a sua concentração máxima permitida é 10% (m/m)⁵⁸.

3.1.2. Benzofenona-3

A Benzofenona-3 (BP-3) é um filtro orgânico comum usado em protetores solares e outros produtos de cosmética como vernizes, loções e batons^{15,59}. É usado numa concentração até 10% (m/m) nos produtos cosméticos⁵⁸. A sua formulação não apresenta risco considerável para a saúde humana, além do seu potencial alergénico por contacto e fotoalergénico⁶⁰. A BP-3 não tem sido amplamente estudada a nível do seu efeito de fotoprotetor de absorção e dos seus efeitos de toxicidade mas um estudo recente demonstrou que esta pode ser considerada não fototóxica⁶¹. É usada como filtro UV de amplo espectro devido à sua absorção tanto de UVB quanto de UVA¹⁵.

3.1.3. Benzofenona-4

A benzofenona-4 é (BP-4) um filtro frequentemente utilizado como absorvente UV^{15,62}. Em Portugal, a sua concentração máxima permitida é de 5% (m/m)⁵⁸.

3.1.4. Metilbenzilideno-cânfora-4

A metilbenzilideno-cânfora-4 (4-MBC) é um derivado de cânfora orgânica usado como filtro UVB em protetores solares e outros produtos cosméticos. Embora o composto não seja aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), outros países permitem seu uso na concentração máxima de 4%¹⁵. Em Portugal, a sua concentração máxima permitida é de 4% (m/m)⁵⁸.

3.1.5. Octocrileno

O octocrileno (OC) é um éster que pertence à família dos cinamatos e está presente em protetores solares e produtos cosméticos com uma concentração máxima de 10% (m/m). O OC absorve radiação UVB e radiação UVA¹⁵. Este composto tem um excelente perfil de segurança, com pouca irritação, fototoxicidade e potencial fotoalérgico. O OC pode ser usado em combinação com outros filtros UV para obter formulações com FPS mais altos e com maior estabilidade³.

3.2. Filtros Inorgânicos

Os filtros inorgânicos, ou físicos, como já referido anteriormente atuam dispersando, refletindo e/ou absorvendo a radiação UV, segundo ilustra a Figura 5. Atualmente, os filtros mais utilizados são o dióxido de titânio (TiO₂) e o óxido de zinco (ZnO). Normalmente, estas substâncias são encontradas em concentrações de 5-10%, sendo que o máximo permitido é de 25% (m/m)¹⁵.

O uso de filtros orgânicos ou químicos ainda dominam nos protetores solares mas, o uso de filtros inorgânicos ou físicos tem vindo a crescer. Uma das vantagens destes filtros é que o seu espectro de absorção é elevado pois o TiO₂ é muito eficaz na absorção de UVB enquanto que o ZnO absorve a gama UVA logo, a combinação das duas partículas, proporciona uma ampla proteção UV¹⁵.

Outras vantagens dos filtros inorgânicos são a falta de sensibilização da pele e a penetração cutânea limitada¹⁵. Quando se encontram na faixa de tamanho de pigmento normal (200-400 nm para ZnO, 150-300 nm para TiO₂) apresentam fraca

dispersão de partículas, o que dificulta a sua aplicação. Com isto, refletem e dispersam a luz, o que resulta numa camada branca visível e indesejável na pele¹⁵.

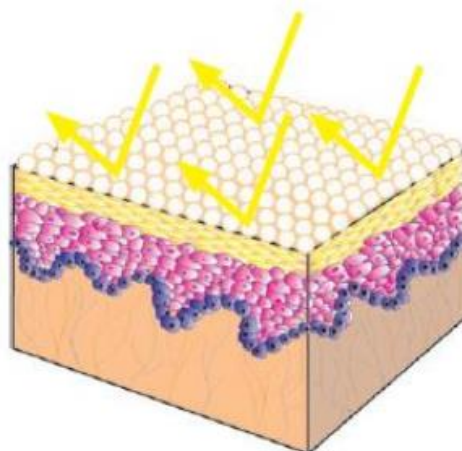


Figura 4- Modo de ação de um filtro físico que reflete a radiação, retirado de (Shai A. et al, 2009)⁵⁷.

3.2.1. Óxido de Zinco

O óxido de zinco (ZnO) é um ingrediente seguro e eficaz em produtos de proteção solar. É fotossensível e tem pouco potencial de irritação ou sensibilização³. É considerado como um protetor UV de amplo espectro. Embora não seja tão eficiente na gama UVB como o TiO₂, este filtro UV inorgânico cobre predominantemente o espectro UVA³.

O ZnO também tem sido uma das melhores escolhas para a proteção UV, devido às suas propriedades antimicrobianas⁶³. É muito comum esta substância ser incorporada em protetores solares transparentes e cosméticos. No entanto, há algumas preocupações em relação a potenciais efeitos indesejados, apesar da penetração negligenciável da pele⁶⁴.

O Comité Científico da Segurança dos Consumidores (CCSC) declarou que, de forma geral, o ZnO pode ser considerado como uma substância não tóxica, inclusivamente quando utilizado em produtos cosméticos. No entanto, o potencial de absorção por inalação não foi tomado em consideração e o Comité Científico dos Produtos de Consumo (CCPC) expressou preocupações no que diz respeito à segurança do ZnO micronizado, devido à falta de conhecimento sobre a segurança da substância⁶⁵. O CCPC confirmou que a utilização do ZnO não-nano em produtos cosméticos é segura até uma concentração máxima de 25% e que devem ser apresentados dados adequados para a avaliação dos riscos associados ao ZnO em

nanopartículas⁶⁶. Além disso, o CCSC procedeu a uma avaliação da segurança do ZnO em nanopartículas e, com base nos elementos disponíveis, concluiu que se pode considerar a utilização de nanopartículas de ZnO com as características indicadas, a uma concentração máxima de 25% como filtro UV em protetores solares e não apresenta um risco de efeitos adversos no ser humano após aplicação cutânea. Além disso, o CCSC indicou não existirem provas da absorção das nanopartículas do ZnO através da pele ou por via oral⁶⁵.

3.2.2. Dióxido de Titânio

O dióxido de titânio (TiO₂) é amplamente utilizado em protetores solares devido à sua forte capacidade de absorção de radiação UV^{67,68}. É também utilizado em tatuagens decorativas e tintas de maquilhagem permanente⁶⁸. De acordo com CCSC, a utilização de nanopartículas de dióxido de titânio como filtro de radiações UV em produtos de proteção solar, com as características indicadas no parecer e numa concentração até 25% (p/p), pode ser considerada como isenta de risco de efeitos adversos no ser humano após aplicação em pele saudável, intacta ou queimada do sol⁶⁹. No entanto, o CCSC considerou igualmente que, com base na informação disponível, a utilização de nanopartículas de dióxido de titânio em produtos que se apresentam sob a forma de aerossol não pode ser considerada segura^{69,70}.

4. Toxicidade

Devido às amplas aplicações de substâncias em protetores solares e a sua facilidade de serem libertadas para a água, as preocupações com os compostos fotoprotetores aumentaram em relação aos seus potenciais efeitos sobre o ambiente, em especial ao ambiente aquático⁷¹. Diversos investigadores demonstraram a presença de benzofenona-3 na urina em 97% das pessoas testadas⁷¹. Outros investigadores relataram também várias concentrações de oxibenzona em peixes por todo o mundo⁷². Além disso, a oxibenzona pode reagir com o cloro, produzindo subprodutos tóxicos que se concentram em piscinas e plantas. Nos seres humanos, a oxibenzona produz reações de alergia de contato e fotocontato, implementada como possível disruptor endócrino e tem sido associada à doença de Hirschsprung (megacólon congénito)⁴⁴. Ambientalmente, a oxibenzona mostrou produzir uma variedade de reações tóxicas em corais e peixes⁷².

Com o aumento dos casos de cancro de pele e a disponibilidade de protetores solares mais efetivos, como o ZnO e o TiO₂, devem ser levantadas e comparadas as possíveis questões sobre o benefício de prevenção relativa dos produtos de higiene pessoal que contenham oxibenzona com o potencial efeito negativo na saúde bem como os efeitos ambientais causados pela acumulação deste e outros produtos químicos no ecossistema⁷². Ainda neste ponto provou-se também que o ZnO tem propriedades citotóxicas e genotóxicas para múltiplos tipos de células humanas tais como células neuronais ou epiteliais⁷³.

Radiação Infravermelha

A radiação solar, como abordado anteriormente, é causadora de vários danos na pele humana, principalmente do envelhecimento prematuro. Recentemente concluiu-se que os danos causados pela radiação à pele, não se devem somente à radiação UV mas também à radiação IV (760-1440 nm)^{74,75}, que foi associada aos danos oxidativos e a efeitos adversos de calor na pele⁷⁶.

A radiação IV representa mais de um terço da energia solar que atinge a pele humana e é sentida pela forma de calor. Dada esta elevada porção que atinge a pele, é de esperar que apresente efeitos biológicos⁷⁷. Embora a radiação infravermelha de longos períodos de onda, IVB e IVC, não tem a capacidade de penetrar profundamente na pele, mais de 65% do comprimento de onda mais curto, IVA, atinge a derme e uma pequena porção desta pode atingir os tecidos subcutâneos⁷⁶. A radiação IVA demonstrou alterar o equilíbrio do colagénio da matriz extracelular dérmica de duas formas: aumentando a expressão da enzima que degrada o colagénio, metaloproteinase-1 e diminuindo a síntese do colagénio⁷⁸.

O calor é a forma de energia que é transmitida através da radiação IV. Com isto, a pele pode chegar a temperaturas de 40°C através da ação da luz direta e após isto a radiação é convertida em calor levando assim a graves problemas⁷⁷. A exposição à radiação IVA, por conseguinte, induz efeitos biológicos semelhantes à radiação UV, mas os mecanismos subjacentes são substancialmente diferentes, especificamente, a resposta celular à radiação IVA envolve a cadeia de transporte de electrões mitocondriais⁷⁸. A formação de radicais na faixa do IV é surpreendente, pois a energia fornecida pelos fotões solares é insuficiente para formar radicais livres diretamente.

Consequentemente, a energia da radiação IV deve ser absorvida e acumulada por sistemas biológicos na pele, o que, por sua vez, desencadeia a formação radical⁷⁹.

Em relação aos danos do DNA induzido por radiação IV, bem como da sua reparação, todos os conhecimentos atuais indicam que é sempre mais complexo do que o dano endógeno correspondente resultante do stress oxidativo endógeno⁸⁰.

Embora 50% dos radicais sejam formados na faixa do visível e IV, as estratégias de proteção solar não abrangem estas faixas. Estudos recentes de produtos disponíveis no mercado mostraram que, além de filtros inorgânicos, os antioxidantes são necessários para fornecer efeitos protetores na faixa do infravermelho neutralizando os radicais já formados⁷⁹.

Até à data, não existe nenhuma proteção contra radiação IV mas, os antioxidantes tópicos podem fornecer alguma proteção⁸¹. Num estudo anterior foi investigado a eficácia de substâncias fotoprotetoras e antioxidantes, de vários cremes, para reduzir a formação de radicais em todo o espectro. Verificou-se que os filtros UV orgânicos reduziram a formação de radicais na faixa de IV significativamente para 65%⁷⁹. Ocorreram efeitos semelhantes após a aplicação de antioxidantes. Os filtros solares que contêm filtros UV orgânicos, filtros inorgânicos e AO garantem proteção no espectro solar completo⁷⁹.

Os cremes analisados que continham antioxidantes, mostraram um efeito de proteção eficaz no espectro IV. O filtro inorgânico reduziu a formação de radicais neste espectro. Porém, os filtros UV orgânicos isolados não demonstraram efeito no espectro IV mas, em combinação com filtros inorgânicos, foram obtidos efeitos sinérgicos⁷⁹.

Um protetor solar com efeito em todo o espectro solar deve conter filtros UVB e UVA para a faixa UV, filtros inorgânicos para toda a gama, bem como antioxidantes para a faixa IV. Além disso, uma interação dos diferentes compostos deve ser investigada para garantir o efeito completo da proteção solar⁷⁹.

Métodos para determinação do FPS

O FPS depende da composição de filtros UV, da quantidade e o tipo de veículo aplicado no protetor solar. O veículo afecta a espessura média da película do filtro solar que é formada após a aplicação a um substrato de pele e essa espessura de película correlaciona significativamente com o FPS *in vitro*⁷⁹.

O conhecimento da extensão e cinética de absorção é, assim, essencial na área da Tecnologia Farmacêutica, para a otimização do doseamento de formulações tópicas. Por outro lado, para a Indústria Cosmética, esta informação é também indispensável para confirmar a inocuidade de produtos cuja função não pressupõe a sua passagem através da pele⁸².

Nesse sentido foram desenvolvidas diferentes metodologias para avaliação da absorção percutânea, *in vitro* e *in vivo*. As primeiras são úteis para os estudos iniciais, uma vez que apresentam a vantagem de serem mais simples em termos experimentais, mas é evidente que os resultados assim obtidos na sua maioria não são diretamente extrapoláveis para a utilização humana⁸².

Uma das técnicas *in vitro* que é mais correntemente utilizada é aquela que recorre a células de Franz^{82,83}. Estas possuem um compartimento dador, onde são colocadas as formulações em estudo, e um receptor, através do qual se retiram as amostras. Entre os dois compartimentos é colocada a membrana mais apropriada ao tipo de estudo a efetuar. Esta membrana serve de modelo ao principal sistema fisiológico que serve de barreira à permeação. Geralmente, numa fase mais preliminar usam-se membranas sintéticas (PMDS, nitrocelulose, etc.), e só depois pele de origem animal (orelha do porco) ou humana. Após a análise das amostras é possível ainda calcular o fluxo em estado estacionário e assim conhecer em maior detalhe a extensão de absorção de um determinado composto^{78,82,83}.

Existem vários métodos para determinação do FPS. Através de um método computacional determina-se o FPS *in silico* a partir da transmitância UV calculada com base na espessura do filme experimental e na distribuição da espessura, bem como a concentração e as propriedades do espectro dos filtros UV. Foram testadas formulações que exibiram diferentes FPS *in vitro* e diferentes distribuições de espessura de filme, especialmente na pequena faixa de espessura. Foi encontrada

uma boa relação entre FPS *in silico* e FPS *in vitro* para todos os protetores solares analisados⁷⁹. Este resultado estabelece a relação entre a proteção solar e a distribuição da espessura do filme realmente formada pelo protetor solar aplicado e demonstra que a variação no FPS entre as formulações deve-se principalmente às suas propriedades de formação de filme⁷⁹.

Nos últimos 60 anos, diferentes metodologias *in vitro* foram desenvolvidas e publicadas para avaliar o FPS dos produtos, mas não existe nenhum método que tenha correlação 1:1 com medidas *in vivo*⁸⁴. Técnicas espectroscópicas têm sido usadas para avaliar de forma não invasiva o fator de proteção UVA com boa correlação com as metodologias de fator de proteção solar UVA *in vivo*. Para avaliar o FPS do protetor solar por técnica de espectroscopia de reflectância difusa (DRS), é necessário também determinar o espectro de absorvância do material de teste no intervalo UVB do espectro (290-320 nm). No entanto, devido às altas características de absorvância do estrato córneo e da epiderme, a pele humana não possui radiação UVB suficiente para ser usada para medir o espectro de absorção do produto aplicado na pele⁸⁵.

A técnica espectroscópica confocal Raman estuda a penetração da pele humana *in vivo* de protetores solares, pois há muitas controvérsias associadas à penetração da pele, como mencionado anteriormente⁸⁶.

Num estudo com voluntários humanos saudáveis foi avaliada a penetração de dois produtos protetores solares comerciais na pele do antebraço por um período de duas horas⁸⁶. As medidas foram realizadas antes e após a aplicação desses produtos protetores solares. Todos os espectros confocal Raman foram pré-processados para determinar a penetração da pele desses protetores solares em comparação com o espectro de produto protetor solar que foi considerado como o controle⁸⁶. Este estudo demonstrou que houve uma diferença entre os espectros antes e após a aplicação de produtos de proteção solar. Apresentaram diferenças máximas na região espectral de 1590 a 1626 cm^{-1} , onde o pico característico dos produtos protetores solares puros foi observado. A análise também mostrou uma penetração significativa para uma profundidade de 10 μm na pele do antebraço dos voluntários humanos saudáveis para ambos os produtos protetores solares⁸⁶. Além disso, os resultados confirmaram que a penetração desses produtos protetores solares testados foi restrita ao estrato córneo e também provaram que a espectroscopia confocal Raman é uma técnica analítica semi-quantitativa simples, rápida, não destrutiva e não-invasiva para esses estudos⁸⁶.

Os testes de determinação do FPS padrão são atualmente realizados *in vivo*. Numa escala industrial, além de razões económicas e éticas, a introdução de um método *in vitro* surge como uma alternativa interessante, reduzindo os riscos associados à exposição a UV em testes, além de fornecer resultados analíticos assertivos⁸⁷. Os testes realizados *in vivo*, antes dos protetores solares serem comercializados, são realizados aplicando o produto em estudo a uma taxa de 2,0 mg/cm², enquanto que os utilizadores na prática, usam apenas 1,0-1,5 mg/cm²⁸⁸. Essa redução de quantidade de produto aplicado afeta muito o valor de FPS⁸⁹. Neste ponto e para completar o conhecimento nesta área, o efeito de uma diminuição da quantidade de produto protetor solar aplicado a nível de absorção de radiação UVA foi avaliado na seguinte figura.

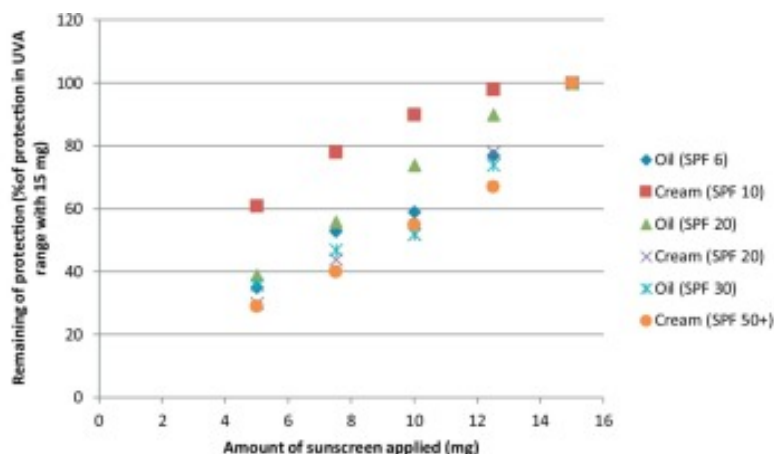


Figura 5- Correlação entre a quantidade de protetor solar aplicado e a proteção UVA, retirado de (Couteau C. et al, 2016)⁸⁹.

Aqui observou-se que, o fator protetor de radiação UVA é dividido por um fator de 2,2, em média, quando a quantidade de produto aplicado é reduzida pela metade, com diferenças dependendo do tipo de produto em consideração, creme ou óleo, e dependendo do FPS da preparação⁸⁹.

Um estudo utilizando a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) determinou do perfil de penetração *in vitro* da pele de quatro filtros UV na pele de porco⁸². As experiências foram realizadas numa formulação em gel. O método de HPLC demonstrou seletividade, linearidade e precisão. O perfil de penetração da pele *in vitro* foi avaliado usando células de difusão vertical Franz durante 24 h após a aplicação na pele da orelha de porco. Nenhum dos filtros UV penetrou na pele. A maioria deles ficou na superfície da pele (> 90%). Portanto, o método analítico foi útil

Rafaela Costa. Novos Avanços Tecnológicos na Fotoproteção.

para avaliar a penetração *in vitro* da pele nos filtros UV e pode ajudar a desenvolver produtos protetores solares mais seguros e eficazes⁸².

Outras Formulações fotoprotetoras além dos produtos fotoprotetores “clássicos”

A proteção contra a radiação UV resultou num crescimento de agentes protetores solares sendo incorporados numa variedade maior de formulações cosméticas, incluindo loções hidratantes, cosméticos com cor e cremes para cuidados da pele⁹⁰. Além dos protetores solares tradicionais, os filtros UV orgânicos podem ser encontrados em muitas outras categorias de produtos de cuidados pessoais. Estes incluem produtos de cuidados com a pele, maquiagem e cuidados com os lábios, que são frequentemente usados simultaneamente e de forma regular. A frequência de ocorrência e as concentrações de filtros UV orgânicos contidos em produtos de cuidado pessoal têm evoluído ao longo do tempo⁵⁵. Os derivados da benzofenona também são amplamente utilizados em produtos de cuidados pessoais⁹¹. A benzofenona-3 é bastante usada numa variedade de produtos e para proteger a pele e os cabelos humanos de danos causados por radiação UV⁵⁹.

Os protetores solares hidratantes são adequados para pele seca e danificada pelo sol, bem como para o uso frequente de maquiagem⁹². Novos avanços tecnológicos têm evoluído para conjugar a fotoproteção com produtos de maquiagem⁹².

De seguida serão apresentados alguns produtos comercializados que alegam propriedades de fotoproteção.

1. Sunlover®

Sunlover® está em Portugal desde 2011 e é uma descoberta inovadora que sugere o favorecimento do processo natural de bronzeamento. Este produto alega que fortalece a estrutura da pele e as suas defesas, preservando-a dos sinais de envelhecimento precoce e permitindo um bronzeado natural e gradual⁹³. Esta bebida é rica em vitaminas, sais minerais, β -caroteno, aminoácidos e anti-oxidantes⁹³. Pela sua composição, rica em complexos vitamínicos, minerais, antioxidantes e substâncias fundamentais para a manutenção da estrutura da pele, Sunlover® não só sugere que apoia e favorece o processo natural de bronzeamento, como também contribui para preservar a pele dos sinais de envelhecimento prematuro. Tem

também a propriedade de reduzir os danos induzidos pelos raios solares, pela poluição e fumo de tabaco⁹³.

2. Heliocare®

A linha Heliocare de fotoprotetores orais baseia-se na tecnologia do extrato de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®), um feto nativo da América Central que, sendo originalmente uma planta aquática, desenvolveu mecanismos naturais contra a radiação UV, de forma a adaptar-se à vida no solo. Segundo as alegações do produto Fernblock®, este vai muito além da tradicional fotoproteção, fornecendo 4 níveis adicionais de proteção cutânea: anti-oxidante, imunológica, DNA celular e da arquitetura cutânea⁹⁴.

3. Proteção Capilar

A gama Solaire da Furterer® fornece proteção solar ao cabelo. A sua fórmula de proteção KPF 90 contra os raios UV contem Cera de Jojoba e Óleo de Sésamo sugere nutrir e reparar os cabelos expostos ao sol⁹⁵.

4. Sticks

As vantagens dos sticks é que conferem proteção UV a zonas sensíveis ou de difícil aplicação, tal como a zona do contorno de olhos, nariz, orelhas, cicatrizes e sinais⁹⁶. Tendo na sua composição um filtro orgânico, octocrileno, e um filtro inorgânico, dióxido de titânio, garantem uma proteção de largo espectro contra a radiação UVA e UVB⁹⁶. Marcas como a La Roche Posay⁹⁶ e a Avène⁹⁷ vendidas em farmácias, comercializam sticks com FPS para zonas sensíveis.

5. Proteção labial

Existem também protetores labiais que garantem proteção UV a esta zona onde a pele é mais sensível⁹⁸. A benzofenona-3 é um filtro solar orgânico muito utilizado neste tipo de formulação⁹⁸. O TiO₂ também está presente em algumas formulações labiais com FPS superiores⁹⁹. Hoje em dia, a maior parte das marcas de protetores solares apresentam também protetores labiais, como é o caso da Uriage¹⁰⁰ e da Piz Buin¹⁰¹.

6. Produtos de maquilhagem

Outra gama de produtos de uso pessoal é a maquilhagem com proteção UV que se pode tornar bastante prática no dia a dia. Os cremes com cor FPS 30 asseguram uma larga proteção contra todo o espectro UV pela presença do TiO₂. Com uma ação fotoestável que mantêm a eficácia em exposições solares prolongadas. Estes produtos apresentam propriedades antioxidantes que compensam a perda de vitamina E induzida pelos raios UV e que reforçam a barreira cutânea¹⁰². A variedade de produtos de maquilhagem com FPS é imensa e passa pelas bases correctoras¹⁰³ e pós compactos de maquilhagem contendo dióxido de titânio na sua composição¹⁰⁴.

7. Cremes hidratantes diários

Os consumidores estão cada vez mais interessados em produtos de cuidados de pele que podem melhorar a aparência da pele danificada pela radiação UV e envelhecida¹⁰⁵.

Os cremes hidratantes diários com FPS também são uma boa estratégia pois além de hidratar a pele também a protegem dos raios UV, contendo antioxidantes como o extrato de chá verde e octocrileno como filtro orgânico, como é o exemplo da gama de cuidados diários da marca Nivea^{®106}.

No entanto, o ideal será usar um protetor solar diariamente mas devido à sua facilidade os cremes hidratantes diários com FPS parecem ser suficientes para proteger, por exemplo, da radiação do computador, que também afeta a pele¹⁰⁷.

Regulamentação dos protetores solares

Os produtos de proteção solar e os filtros UV evoluíram continuamente nas últimas décadas. Novos desenvolvimentos e melhores condições técnicas de produção levaram a produtos cada vez mais efetivos e eficientes com capacidade de proteção de largo espectro. Consequentemente, os requisitos legais também mudaram e expandiram¹⁰⁸ e atualmente, as agências reguladoras mundiais definem quais os ingredientes e quais as quantidades que devem ser usadas em cada país, exigem que as empresas realizem testes que confirmem o FPS e o Fator de proteção UVA⁸⁷ e são controlados pelas agências regulamentares da região em que o produto é comercializado¹⁰⁸. Embora existam certas tendências para harmonizar a regulação dos filtros solares a nível global, ainda existem grandes diferenças de como os filtros UV são aprovados, quais os métodos de teste que são prescritos e quais os requisitos gerais que os produtos de proteção solar devem cumprir¹⁰⁸.

Os Estados Unidos e a Europa possuem padrões diferentes para avaliar a proteção UVA em produtos protetores solares¹⁰⁹; nos Estados Unidos, os protetores solares são regulados pela FDA. As novas regras da FDA exigem que os fabricantes de protetores solares avaliem os seus produtos não apenas no fator de proteção solar, mas também na proteção UVA de amplo espectro¹¹⁰.

A FDA tem sido mais proactiva na regulamentação de protetores solares¹¹¹. Em 2011 divulgou um conjunto de novos requisitos para o mercado de protetores solares¹¹¹. O principal objetivo dos novos requisitos da FDA era proporcionar aos consumidores uma compreensão clara do nível de proteção efetivamente fornecida pelo produto. Além disso, as informações sobre a proteção contra a radiação UVA, associadas ao cancro de pele deveriam ser esclarecidas¹¹¹.

Também foi emitida uma decisão final sobre a rotulagem e testes de eficácia de protetores solares. Nesta decisão, a FDA adotou o comprimento de onda crítico *in vitro* (CW) como uma medida de avaliação de UVA ou proteção de amplo espectro. O CW é definido como o comprimento de onda em que reside 90% da área total sob a curva de absorvância, com as medidas de absorção em todo o espectro UV variando de 290 a 400 nm. Especificamente, a FDA decidiu que apenas produtos com CW ≥ 370 nm podem ser rotulados como tendo proteção de amplo espectro¹⁰⁹.

As diretrizes de regulamentação na União Europeia recomendam um fator de proteção de UVA mínimo, a relação FPS de pelo menos 1:3 para todos os produtos de protetor solar comercializados¹⁰⁹.

Foi realizado um estudo em que se avaliou o CW de 20 protetores solares comercializados nos Estados Unidos, rotulados como largo espectro. O CW dos protetores solares testados variou de 367 a 382, enquanto o fator de proteção UVA dos produtos variou de 6.1 a 32¹⁰⁹. De acordo com a decisão final da FDA nos Estados Unidos em 2011 sobre rotulagem e testes de eficácia, 17 dos 20 produtos (95%) cumpriu o requisito de CW > 370 nm¹⁰⁹.

De acordo com a Comissão Europeia, apenas 11 produtos (55%) estavam na proporção desejada de proteção UVA para SPF > 1:3 e 9 produtos não estavam conforme os critérios¹⁰⁹. Apesar dos avanços parece que o padrão de requisitos dos Estados Unidos (CW ≥ 370 nm) é menos rigoroso do que o critério (ou seja, a relação proteção UVA / SPF > 1:3) estabelecido na União Europeia¹⁰⁹.

Ao aumentar os padrões de CW para protetores solares com maior SPF, os protetores solares dos Estados Unidos podem satisfazer os mesmos critérios rígidos de proteção UVA estabelecidos na União Europeia¹⁰⁹.

Nos Estados Unidos existe uma escassez de filtros efetivos UVA e isso deve-se principalmente à relutância da FDA em aprovar agentes que já estiveram no mercado da Europa e em outros lugares do mundo por mais de uma década. Os motivos subjacentes para essas discrepâncias na aprovação do protetor solar entre os Estados Unidos e a União Europeia são complexos e incluem outros fatores como o fato de a FDA considerar os filtros UV como medicamentos, enquanto que na União Europeia é considerado cosmético¹¹².

1. Rotulagem

O rótulo de um produto é essencial para a sua comercialização. Uma recente alteração pela FDA permite a comercialização de protetores solares com valores de FPS acima dos 50, mas ao nível da rotulagem estes devem estar referidos com FSP 50+. Para além disso, o termo “UVB” deve ser assinalado antes do termo “FPS” e deve ser indicada a proteção contra a radiação UVA, através de um sistema não numérico de quatro-estrelas, em que 1 estrela significa baixa proteção e 4 estrelas a máxima proteção contra UVA^{57,109}.

Nos Estados Unidos, não é permitido incluir na rotulagem dos protetores solares a menção de que estes são “à prova de água”. Caso refira, deve indicar de forma clara o tempo de duração desse efeito¹¹³.

Em Portugal, os produtos cosméticos só podem ser disponibilizados no mercado se o seu recipiente e a sua embalagem ostentarem em caracteres indeléveis, facilmente legíveis e visíveis e que contenham as seguintes informações¹¹⁴:

- Nome ou a firma e o endereço da pessoa responsável;
- O conteúdo nominal no momento do acondicionamento indicado em peso ou em volume;
- A data até à qual o produto cosmético, armazenado em condições adequadas, continua a desempenhar a sua função inicial, esta deve estar precedida pela expressão “a utilizar de preferência antes do final de...” e deve também estar presente a data de durabilidade mínima pelo e o ano ou o dia e a data;
- Precauções especiais de utilização;
- Número de lote de fabrico;
- Função do produto;
- Lista de ingredientes e corantes;
- Lista dos compostos odoríficos e aromáticos;
- Ensaio de estabilidade

2. Estabilidade

O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde a sua fabricação até ao fim da sua validade. Essa estabilidade é relativa, pois varia com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam alterações nos parâmetros do produto¹¹⁵.

Existem fatores extrínsecos que afetam a estabilidade do produto tais como o tempo onde o envelhecimento do produto pode levar a alterações organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e toxicológicas. Além disso, a temperatura influencia a estabilidade, onde de uma forma geral temperaturas elevadas aceleram reações físico-químicas e químicas, alterando componentes como a viscosidade, aspeto cor e odor e temperaturas baixas aceleram alterações físicas como a turvação, precipitação e cristalização. A luz e oxigénio, onde a radiação UV juntamente com o oxigénio origina formação de ROS e os produtos sensíveis à ação da luz e por isso devem ser acondicionados em frascos escuros ou opacos e devem ser adicionadas substâncias antioxidantes na formulação a fim de retardar o processo oxidativo. O material de acondicionamento tais como o vidro, papel, metal ou plástico podem influenciar a estabilidade. Aqui, devem ser efetuados testes de compatibilidade entre o material de acondicionamento e a formulação. A presença de microorganismos também influenciam a estabilidade uma vez que os produtos cosméticos são mais suscetíveis à contaminação pois são os que apresentam mais água na sua composição. Por fim, a vibração, por exemplo durante o transporte, pode afetar a estabilidade das formulações^{115,116}.

Os fatores intrínsecos também afetam a estabilidade das formulações como é o caso da incompatibilidade física (precipitação, separação de fases, etc.) e incompatibilidade química (pH, reações de oxidação-redução, reações de hidrólise, interação entre ingredientes da formulação e interação entre ingredientes da formulação e o material de acondicionamento)^{115,116}.

Os filtros UV são frequentemente foto-instáveis, especialmente em relação aos seus veículos e, sendo substâncias lipofílicas, são capazes de interagir com embalagens plásticas. A estabilidade do filtro UV pode ser significativamente afetada pelo uso frequente do produto em altas temperaturas¹¹⁷.

Por exemplo, após a radiação solar a embalagem do protetor solar sofre mudanças significativas no comportamento elástico e plástico e conclui-se que, há uma redução do filtro UV na formulação embalada em material de polietileno de alta densidade / polietileno de baixa densidade que ocorre ao longo do tempo, reduzindo o efeito protetor do produto quando aplicado na pele¹¹⁷.

Os ensaios de estabilidade passam por:

- Estudo da estabilidade acelerada – com o objetivo de fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. Esta informação pode ser útil melhorando ainda mais o produto^{115,116};
- Teste de prateleira - também conhecido como estabilidade de longa-duração ou *Shelf life*. Tem como objetivo validar os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no teste de estabilidade acelerada. Este estudo é realizado no período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado anteriormente. Aqui avalia-se o comportamento do produto em condições normais de armazenamento^{115,116};
- Teste de compatibilidade entre a formulação e o material de acondicionamento onde são avaliadas diversas alternativas de materiais de acondicionamento para determinar qual a mais adequada para o produto^{115,116};
- Teste de transporte e distribuição. Este teste tem a finalidade de prever o comportamento do produto em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte^{115,116}.

Estudo de protetores solares comercializados em Portugal

A Deco avançou com um teste de quinze produtos protetores solares com FPS 30 vendidos em supermercado, farmácia e perfumaria em Portugal, de acordo a Tabela 3.

Em laboratório foi testado o FPS, o índice de proteção UVA, a resistência do produto à água e à radiação. A rotulagem dos produtos também foi verificada¹¹⁸.

Tabela 3- Comparação entre diferentes protetores solares FPS 30 vendidos em Portugal¹¹⁸.

Marcas	Preço médio por 200mL (€)	Fator de proteção solar	Proteção UVA	Resistência à radiação	Resistência à água	Rotulagem
Nívea Sun & Protect Bronze®	14,77	****	****	****	****	****
Eucerin Extra Light®	26,88	****	****	****	****	****
Avène®	30,08	****	***	****	****	****
Nívea Sun Light Feeling®	13,24	****	****	****	***	****
My Label® (continente)	3,95	****	***	****	***	****
Vichy Capital Soleil®	14,49	***	***	****	***	****
Lâncome Genifique Soleil®	50-33	***	****	****	****	**
Cien® (Lidl)	3,19	***	***	****	***	****
Lancaster Sun Beauty®	35,84	***	***	****	****	****
Shiseido Extra Smooth®	65,88	***	***	****	****	***
Piz Buin In Sun®	19,02	***	***	****	****	***
Garnier Golden Protect®	14,71	**	***	****	****	****
Garnier Ambre Solaire®	13,59	**	****	****	****	****
La Roche Posay Anthelios®	12,93	*	****	****	****	****
Biotherm®	26,52	*	***	****	****	****

*Muito mau

**Mau

***Razoável

****Bom

***** Muito bom

Este teste concluiu que o valor FPS indicado nos rótulos de três produtos, não corresponde ao real. Os produtos da marca La Roche Posay Anthelios® e Biotherm® anunciam no rótulo fator 30 e proteção alta, mas os testes registaram um FPS inferior a 25, o que corresponde a proteção média. Os dois produtos da Garnier Ambre Solaire® também acusaram um FPS inferior ao anunciado. A Deco proteste informou o Infarmed destes resultados¹¹⁸.

Dos restantes produtos analisados, destaca-se o elevado nível de proteção do Nivea Sun Bronze® & Protect e o My Label Beauty®¹¹⁸.

O segundo critério a considerar neste teste foi a proteção contra a radiação UVA. O critério da União Europeia, como referido anteriormente é de que o valor de proteção UVA seja pelo menos 1:3 o valor do FPS¹⁰⁹. Assim, a amostra testada deveria incluir proteção UVA mínima de 10. Todos os produtos testados respeitaram a regra, mas só seis foram considerados bons ou muito bons neste critério, por apresentarem um índice superior ao indicado na recomendação¹¹⁸.

Outro parâmetro analisado foi a resistência à água e à radiação. Os testes demonstraram que todos os protetores resistiram bem a estes elementos. A maioria dos produtos também preserva a eficácia dentro de água. O Nivea Sun Light Feeling®, o My Label Beauty®, o Vichy®, o Lancôme® e o Cien® perderam 40% da capacidade de filtrar os raios UVB, pelo que foram considerados apenas aceitáveis¹¹⁸.

Não existem recomendações da União Europeia para avaliar este aspeto. O manual de boas práticas da indústria aponta para a manutenção de pelo menos 50% da eficácia quando a pessoa está dentro de água o que é demasiado permissivo. Após o banho, a aptidão dos produtos para defender a pele diminui, pelo que é importante voltar a aplicá-los¹¹⁸.

A adição de perfumes neste tipo de produtos pode ser incómodo para quem tem pele sensível e reactiva. Oito produtos incluem, pelo menos, uma das 26 fragrâncias classificadas como alergénicas: Cien®, Garnier Ambre Solaire®, os dois Nivea Sun®, Lancaster®, Shiseido®, Lancôme® e Biotherm®¹¹⁸.

Quanto à rotulagem, a maioria dos fabricantes respeitou as leis. A Lancôme® e a Shiseido® incluem o rótulo com informação em português no interior da embalagem pelo que não está visível ao consumidor. A Piz Buin® não inclui alguns alertas previstos na recomendação europeia, como “não permaneça demasiado tempo ao sol, mesmo quando usar um protetor solar”¹¹⁸. A indicação “sem parabenos” apenas serve de argumento de venda pois os produtos que publicitam a ausência de parabenos, conservantes cuja segurança está em discussão, podem incluir outras substâncias cuja segurança está pouco estudada¹¹⁸. Segundo a lei, os fabricantes podem optar por indicar a durabilidade mínima ou a validade após a abertura do produto. A maioria apresenta a última, mas o ideal seria aparecerem ambas¹¹⁸.

Conclusão

Ao longo dos anos tem-se verificado um aumento da pesquisa e dos estudos na área da fotoproteção. Embora tenha alguns benefícios como a indução de vitamina D, importante para várias doenças, a radiação UV está cada vez mais associada a efeitos adversos na saúde, tal como o cancro de pele e o envelhecimento cutâneo, tem sido cada vez mais abordados, devido à diminuição da camada do ozono e todas as mudanças climáticas que o nosso planeta está a sofrer. Nesta dissertação foram abordadas substâncias com efeito fotoprotetor. O uso do protetor solar é o mecanismo mais utilizado para proteger a pele destes efeitos nocivos causados pelo sol, assim como o uso de óculos com proteção UV para proteger os olhos também garante ser uma boa estratégia. A radiação UV, sendo que é o tipo de radiação que atinge a terra em maior quantidade e a responsável pelo envelhecimento cutâneo, tem surgido uma necessidade de investigação nesta área. Estudos mostraram que a junção de filtros UVA, UVB e antioxidantes revelam ter um bom efeito protetor contra este tipo de radiação, pelo que os estudos deverão continuar a procurar substâncias que atuem contra a radiação UV.

A investigação nesta área tem aumentando, exigindo mais segurança, eficácia e melhores resultados à indústria farmacêutica e cosmética. Os requisitos sobre a rotulagem com toda a informação necessária são importantes e devem ser cumpridos para a comercialização do produto bem como os testes de estabilidade exigidos.

Cada vez mais, para além do uso dos tradicionais protetores solares, a investigação e as pesquisas têm aumentado ao nível dos compostos naturais principalmente com ação antioxidante. Estes compostos impedem a formação de radicais livres que numa certa concentração se tornam prejudiciais. Os compostos falados nesta dissertação não se encontram presentes em protetores solares já comercializados mas revelam resultados satisfatórios a fim de serem usados em formulações. Esta pesquisa também se tem mostrado importante devido a todas as questões de toxicidade e ambientais que se têm levantado em volta de substâncias químicas tais como o ZnO e a benzofenona, que mostraram ter toxicidade no meio ambiente.

Em relação aos ensaios clínicos realizados, os vários métodos já existentes fazem uma boa correlação *in vitro/ in vivo* mas devido às características do estrato córneo e da epiderme, não existe nenhum método de correlação 1:1.

Em suma, a pele humana contém mecanismos fisiológicos que ajudam a proteger contra a radiação solar mas o uso de vestuário adequado, óculos de sol e o protetor solar aplicado de forma correta são sem dúvida essenciais à saúde. Por isso, os estudos e a investigação nesta área da fotoproteção devem continuar para encontrar novos avanços tecnológicos e novas ferramentas adequadas para a proteção da pele.

Bibliografia

1. Saewan N, Jimtaisong A. Natural products as photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(1):47-63.
2. Sharma P, Montes de Oca MK, Alkeswani AR, et al. Tea Polyphenols for the Prevention of UVB-induced Skin Cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. October 2017.
3. Rai R, Shanmuga SC, Srinivas C. Update on photoprotection. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):335-342.
4. Monico G, Leo M, Ma B, Johal RS, Ma T, Sivamani RK. The use of botanical products and vitamins in sunscreens. *Dermatol Online J*. 2015;21(11). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632925>. Accessed August 7, 2017.
5. Baker LA, Marchetti B, Karsili TN V, Stavros VG, Ashfold MNR. Photoprotection: extending lessons learned from studying natural sunscreens to the design of artificial sunscreen constituents. *Chem Soc Rev*. 2017;46(12):3770-3791.
6. Hennessey RC, Holderbaum AM, Bonilla A, et al. Ultraviolet radiation accelerates NRas-mutant melanomagenesis: A cooperative effect blocked by sunscreen. *Pigment Cell Melanoma Res*. July 2017.
7. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. October 2017.
8. Mohania D, Chandel S, Kumar P, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 996. ; 2017:71-87.
9. Seeley RR, Stephens TD, Tate F. *Anatomia E Fisiologia*.; 2003.
10. Pillaiyar T, Manickam M, Jung S-H. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cell Signal*. 2017;40:99-115.
11. Nam J-J, Min J-E, Son M-H, Oh J-H, Kang S. Ultraviolet- and infrared-induced 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activating skin photoaging is inhibited by red ginseng extract containing high concentration of ginsenoside Rg3(S). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. August 2017.
12. Djuidje EN, Dissette V, Bino A, et al. A Multitarget Approach toward the Development of 8-Substituted Purines for Photoprotection and Prevention of UV-Related Damage. *ChemMedChem*. 2017;12(10):760-769.
13. Surgical And Cosmetic Dermatology - Comparação do fototipo entre caucasianos e orientais. <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe->

- artigo/144/Comparacao-do-fototipo-entre-caucasianos-e-orientais. Accessed November 10, 2017.
14. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres T V., Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol Reports*. 2017;4:245-259.
 15. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres T V, Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol reports*. 2017;
 16. Gotz V, Roberts, MD WE, Jiang L, Herndon J. Facial primer provides immediate and long-term improvements in mild-to-moderate facial hyperpigmentation and fine lines associated with photoaging. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;
 17. Christensen L, Suggs A, Baron E. Ultraviolet Photobiology in Dermatology. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 996. ; 2017
 18. Guerrero D. Dermocosmetic management of hyperpigmentations. *Ann Dermatol Venereol*. 2012.
 19. Lademann J, Meinke MC, Schanzer S, Albrecht S, Zastrow L. Neue Aspekte bei der Entwicklung von Sonnenschutzmitteln. *Der Hautarzt*. 2017;
 20. Cavinato M, Waltenberger B, Baraldo G, Grade CVC, Stuppner H, Jansen-Dürr P. Plant extracts and natural compounds used against UVB-induced photoaging. *Biogerontology*. 2017;
 21. Gotz V, Roberts, MD WE, Jiang L, Herndon J. Facial primer provides immediate and long-term improvements in mild-to-moderate facial hyperpigmentation and fine lines associated with photoaging. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;
 22. Randhawa M, Wang S, Leyden JJ, Cula GO, Pagnoni A, Southall MD. Daily Use of a Facial Broad Spectrum Sunscreen Over One-Year Significantly Improves Clinical Evaluation of Photoaging. *Dermatologic Surg*. 2016;
 23. Britto SM, Shanthakumari D, Agilan B, Radhiga T, Kanimozhi G, Prasad NR. Apigenin prevents ultraviolet-B radiation induced cyclobutane pyrimidine dimers formation in human dermal fibroblasts. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2017;
 24. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez J, et al. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants*. 2015;
 25. Huang C-Y, Lin Y-T, Kuo H-C, Chiou W-F, Lee M-H. Compounds isolated from *Eriobotrya deflexa* leaves protect against ultraviolet radiation B-induced

- photoaging in human fibroblasts. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2017;
26. Birch-Machin MA, Bowman A. Oxidative stress and ageing. *Br J Dermatol.* 2016;
 27. Brinker TJ, Schadendorf D, Klode J, et al. Photoaging Mobile Apps as a Novel Opportunity for Melanoma Prevention: Pilot Study. *JMIR mHealth uHealth.* 2017;
 28. Pratt H, Hassanin K, Troughton LD, et al. UV imaging reveals facial areas that are prone to skin cancer are disproportionately missed during sunscreen application. *PLoS One.* 2017;
 29. Flor J, Davolos MR, Correa MA. Protetores solares. *Quim Nova.* 2007;
 30. Kuneva M. Melhor protecção contra o sol graças à acção da Comissão Europeia. 2007.
 31. Kostyuk V, Potapovich A, Albuhaydar AR, Mayer W, De Luca C, Korkina L. Natural Substances for Prevention of Skin Photoaging: Screening Systems in the Development of Sunscreen and Rejuvenation Cosmetics. *Rejuvenation Res.* August 2017:rej.2017.1931.
 32. Mucha P, Budzisz E, Rotsztein H. The inhibitory effects of polyphenols on skin UV immunosuppression. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667094>. Accessed November 15, 2017.
 33. Saric S, Sivamani RK. Polyphenols and Sunburn. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).
 34. Pouillot A, Polla LL, Tacchini P, Neequaye A, Polla A, Polla B. Natural Antioxidants and their Effects on the Skin. In: *Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products.* ; 2011;
 35. Katiyar SK. Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2003; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871030>. Accessed September 6, 2017.
 36. Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):48-56.
 37. Creme de Noite Urban Skin Detox +48H Boost de Hidratação, Nivea. <https://www.nivea.pt/shop/creme-de-noite-urban-skin-detox-40059004523440066.html>. Accessed December 5, 2017.
 38. Biswas R, Mukherjee PK, Kar A, et al. Evaluation of Ubtan – A traditional indian skin care formulation. *J Ethnopharmacol.* 2016;
 39. Li H, Gao A, Jiang N, et al. Protective Effect of Curcumin Against Acute Ultraviolet B Irradiation-induced Photo-damage. *Photochem Photobiol.* 2016;
 40. Heng MCY. Signaling pathways targeted by curcumin in acute and chronic

- injury: burns and photo-damaged skin. *Int J Dermatol*. 2013;
41. Cao X-P, Chen Y-F, Zhang J-L, You M-M, Wang K, Hu F-L. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*. 2017;
 42. Zaccaria V, Curti V, Di Lorenzo A, et al. Effect of Green and Brown Propolis Extracts on the Expression Levels of microRNAs, mRNAs and Proteins, Related to Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*. 2017;
 43. Bonamigo T, Campos JF, Oliveira AS, et al. Antioxidant and cytotoxic activity of propolis of *Plebeia droryana* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae) from the Brazilian Cerrado biome. Bach H, ed. *PLoS One*. 2017.
 44. Costa MF e. *Dicionário de Termos Médicos*. Lisboa: Porto Editora
 45. Bernard JJ, Lou Y-R, Peng Q-Y, Li T, Lu Y-P. PDE2 Is a Novel Target for Attenuating Tumor Formation in a Mouse Model of UVB-Induced Skin Carcinogenesis. Slominski AT, ed. *PLoS One*. 2014.
 46. Marto J, Gouveia LF, Gonçalves L, et al. Design of novel starch-based Pickering emulsions as platforms for skin photoprotection. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2016;
 47. Conney AH, Lu Y-P, Lou Y-R, Kawasumi M, Nghiem P. Mechanisms of Caffeine-Induced Inhibition of UVB Carcinogenesis. *Front Oncol*. 2013;
 48. Nuñez D, Olavegoya P, Gonzales GF, Gonzales-Castañeda C. Red Maca (*Lepidium meyenii*), a Plant from the Peruvian Highlands, Promotes Skin Wound Healing at Sea Level and at High Altitude in Adult Male Mice. *High Alt Med Biol*. August 2017;
 49. Gonzales-Castañeda C, Rivera V, Chirinos AL, Evelson P, Gonzales GF. Photoprotection against the UVB-induced oxidative stress and epidermal damage in mice using leaves of three different varieties of *Lepidium meyenii* (maca). *Int J Dermatol*. 2011;
 50. Rigby CM, Roy S, Deep G, et al. Role of p53 in silibinin-mediated inhibition of ultraviolet B radiation-induced DNA damage, inflammation and skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2017;
 51. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017;
 52. Gęgotek A, Bielawska K, Biernacki M, Zaręba I, Surazyński A, Skrzydlewska E. Comparison of protective effect of ascorbic acid on redox and endocannabinoid systems interactions in in vitro cultured human skin fibroblasts exposed to UV radiation and hydrogen peroxide. *Arch Dermatol Res*. 2017;
 53. Vitamina C - The Body Shop. <https://www.thebodyshop.com.br/vitamina-c>.

- Accessed December 5, 2017.
54. Ozáez I, Morcillo G, Martínez-Guitarte J-L. The effects of binary UV filter mixtures on the midge *Chironomus riparius*. *Sci Total Environ*. June 2016.
 55. Manová E, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K. Organic UV filters in personal care products in Switzerland: A survey of occurrence and concentrations. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;
 56. González S, Gilaberte Y. Editorial: Fotoprotección oral. *Piel*. 2010.
 57. Shai A, Maibach H, Baran R. *Handbook of Cosmetic Skin Care (2nd Edition)*, 2009.
 58. Direção de comprovação da qualidade Análise Laboratorial de Protectores Solares.
http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PCHC_2007_Solares.pdf/4b0e1ea6-75ff-4d9a-88c2-15b4b8c28740. Accessed November 14, 2017.
 59. Liao C, Kannan K. Widespread Occurrence of Benzophenone-Type UV Light Filters in Personal Care Products from China and the United States: An Assessment of Human Exposure. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):4103-4109.
 60. Regulamento (ue) 2017/ 238 da comissão - de 10 de fevereiro de 2017 - que altera o anexo VI do Regulamento (CE) n.o 1223/ 2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos.
http://www.infarmed.pt/documents/15786/1440983/Reg_UE_2017_238_10_fev_anexo_VI_benzofenona-3/24d7965a-e2dc-4be0-b116-c766ffcd7a71.
Accessed October 29, 2017.
 61. González MTP, Fumagalli F, Benevenuto CG, da Silva Emery F, Gaspar LR. Novel benzophenone-3 derivatives with promising potential as UV filters: Relationship between structure, photoprotective potential and phototoxicity. *Eur J Pharm Sci*. 2017;
 62. Yang F, Wei D, Xiao M, et al. The chlorination transformation characteristics of benzophenone-4 in the presence of iodide ions. *J Environ Sci*. 2017;
 63. Sasani Ghamsari M, Alamdari S, Han W, Park H-H. Impact of nanostructured thin ZnO film in ultraviolet protection. *Int J Nanomedicine*. 2016;Volume 12
 64. O'Keefe SJ, Feltis BN, Piva TJ, Turney TW, Wright PFA. ZnO nanoparticles and organic chemical UV-filters are equally well tolerated by human immune cells. *Nanotoxicology*. 2016;
 65. Regulamento (ue) 2016/ 621 da Comissão - de 21 de abril de 2016 - que altera o anexo VI do Regulamento (CE) n.o 1223/ 2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos.
http://www.brazilbeautynews.com/IMG/pdf/reg_ue_2016-621_pt.pdf. Accessed

October 30, 2017.

66. Regulamento (ue) 2016/ 621 da Comissão - de 21 de abril de 2016 - que altera o anexo VI do Regulamento (CE) n.o 1223/ 2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. http://www.brazilbeautynews.com/IMG/pdf/reg_ue_2016-621_pt.pdf. Accessed November 7, 2017.
67. Guo H, Klose D, Hou Y, Jeschke G, Burgert I. Highly Efficient UV Protection of the Biomaterial Wood by A Transparent TiO₂ /Ce Xerogel. *ACS Appl Mater Interfaces*. October 2017
68. Wamer WG, Yin J-J. Photocytotoxicity in human dermal fibroblasts elicited by permanent makeup inks containing titanium dioxide. *J Cosmet Sci*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682398>. Accessed November 15, 2017.
69. Regulamento (ue) 2016/ 1143 da Comissão - de 13 de julho de 2016 - que altera o anexo VI do Regulamento (CE) n.o 1223/ 2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1143&from=PT>. Accessed November 7, 2017.
70. Laomettachit T, Puri IK, Liangruksa M. A two-step model of TiO₂ nanoparticle toxicity in human liver tissue. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;
71. Yung MMN, Fougères P-A, Leung YH, et al. Physicochemical characteristics and toxicity of surface-modified zinc oxide nanoparticles to freshwater and marine microalgae. *Sci Rep*. 2017;
72. DiNardo JC, Downs CA. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/benzophenone-3. *J Cosmet Dermatol*. October 2017.
73. Król A, Pomastowski P, Rafińska K, Railean-Plugaru V, Buszewski B. Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;
74. Quistdorf JC, Kockott D, Garbe B, Heinrich U, Tronnier H, Braun N. Development of an in vitro Test Procedure to Determine the Direct Infrared A Protection of Sunscreens and Non-Cosmetic Samples. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;
75. Duteil L, Esdaile J, Maubert Y, et al. A method to assess the protective efficacy of sunscreens against visible light-induced pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;
76. Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: a skin under challenge.

- Int J Cosmet Sci.* 2013;
77. Cho S, Shin MH, Kim YK, et al. Effects of infrared radiation and heat on human skin aging in vivo. *J Investig dermatology Symp Proc.* 2009;14(1):15-19.
 78. Quistorf JC, Kockott D, Garbe B, Heinrich U, Tronnier H, Braun N. Development of an in vitro Test Procedure to Determine the Direct Infrared A Protection of Sunscreens and Non-Cosmetic Samples. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;
 79. Meinke MC, Syring F, Schanzer S, et al. Radical Protection by Differently Composed Creams in the UV/VIS and IR Spectral Ranges. *Photochem Photobiol.* 2013;
 80. Mavragani I, Nikitaki Z, Souli M, et al. Complex DNA Damage: A Route to Radiation-Induced Genomic Instability and Carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2017.
 81. Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;
 82. Souza C, Maia Campos PMBG. Development of a HPLC method for determination of four UV filters in sunscreen and its application to skin penetration studies. *Biomed Chromatogr.* 2017.
 83. Ronnander P, Simon L, Spilgies H, Koch A, Scherr S. Dissolving polyvinylpyrrolidone-based microneedle systems for in-vitro delivery of sumatriptan succinate. *Eur J Pharm Sci.* December 2017.
 84. Dimitrovska Cvetkovska A, Manfredini S, Ziosi P, et al. Factors affecting SPF *in vitro* measurement and correlation with *in vivo* results. *Int J Cosmet Sci.* 2017;
 85. Ruvolo Junior E, Kollias N, Cole C. New noninvasive approach assessing *in vivo* sun protection factor (SPF) using diffuse reflectance spectroscopy (DRS) and *in vitro* transmission. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;
 86. Tippavajhala VK, de Oliveira Mendes T, Martin AA. In Vivo Human Skin Penetration Study of Sunscreens by Confocal Raman Spectroscopy. *AAPS PharmSciTech.* October 2017.
 87. Oliveira DN de, Delafiori J, Ferreira MS, Catharino RR. In vitro evaluation of Sun Protection Factor and stability of commercial sunscreens using mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2015.
 88. Novick R, Anderson G, Miller E, Allgeier D, Unice K. Factors that influence sunscreen application thickness and potential preservative exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;
 89. Couteau C, Diarra H, Coiffard L. Effect of the product type, of the amount of applied sunscreen product and the level of protection in the UVB range on the

- level of protection achieved in the UVA range. *Int J Pharm.* 2016.
90. Gowell A, Habel J, Weiss C, Parkanzky P. Determination of seven sunscreen agents and two ultraviolet stabilizers in skin care products using ultra-performance liquid chromatography. *J Cosmet Sci.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26665981>. Accessed November 16, 2017.
 91. Ko A, Kang H-S, Park J-H, et al. The Association Between Urinary Benzophenone Concentrations and Personal Care Product Use in Korean Adults. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2016;
 92. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10 Suppl 1:1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209947>. Accessed November 15, 2017.
 93. Sunlover - the nutricosmetic beverage that you feel in your skin inside and out. <http://www.drinksunlover.com/pt>. Accessed November 10, 2017.
 94. IFC Skincare Portugal | Produtos Heliocare. <https://www.ifc-portugal.com/por/ifc-skincare-portugal-produtos-heliocare.html>. Accessed November 10, 2017.
 95. Sun Care for Hair | Rene Furterer Solaire Protects Hair from Sun Damage. <http://www.renefurtererusa.com/shop/hair-type-1/sun-care-1?limit=all>. Accessed November 15, 2017.
 96. Anthelios XL FPS 50+ Stick Para Zonas Sensíveis - Anthelios. <http://www.laroche-posay.pt/produtos-cuidados/Anthelios/Anthelios-XL-FPS-50-Stick-para-Zonas-Sensíveis-p21182.aspx>. Accessed November 15, 2017.
 97. Stick Large SPF 50+ | Eau thermale Avène. <https://www.eau-thermale-avene.pt/solares/cuidados-solares/pele-sensivel-linha-laranja/stick-large-spf-50>. Accessed December 5, 2017.
 98. Carmex Stick. Bálsamo Labial Baunilha SPF15 4.25gr. <https://skin.pt/carmex-stick-balsamo-labial-baunilha-spf15-4-25gr>. Accessed November 15, 2017.
 99. Avène Protetor FPS30 lábios. Stick 3g. <https://skin.pt/avene-protetor-fps30-labios-stick-3g>. Accessed November 15, 2017.
 100. Lábios sensíveis - Os produtos dermo-cosméticos à base de Água Termal que se adequam às necessidades de todos os tipos de pele. - Uriage. <https://www.uriage.com/PT/pt/linha-de-produtos/solares/pele/labios-sensiveis>. Accessed December 5, 2017.
 101. Pizbuin. <https://www.pizbuin.com/index.php/pt/nossos-produtos/moisturising/#stick-labial-solar>. Accessed December 5, 2017.
 102. Creme SPF 50+ com cor | Eau thermale Avène. <https://www.eau-thermale-avene.pt/solares/cuidados-solares/pele-sensivel-linha-laranja/creme-spf-50->

- com-cor. Accessed November 15, 2017.
103. Bases correctoras fluidas | Eau thermale Avène. <https://www.eau-thermale-avene.pt/maquilhagem/corriger-e-uniformizar-a-pele/bases-correctoras-fluidas>. Accessed December 5, 2017.
 104. Compactos creme oil-free | Eau thermale Avène. <https://www.eau-thermale-avene.pt/maquilhagem/corriger-e-uniformizar-a-pele/compactos-creme-oil-free>. Accessed November 15, 2017.
 105. Farris P, Zeichner J, Berson D. Efficacy and Tolerability of a Skin Brightening/Anti-Aging Cosmeceutical Containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and Resveratrol. *J Drugs Dermatol*. 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391637>. Accessed December 5, 2017.
 106. Creme de Dia Anti-Poluição Urban Skin Defence +48H Boost de Hidratação, Nivea. <https://www.nivea.pt/shop/creme-de-dia-urban-skin-defense-40059004477910066.html>. Accessed November 15, 2017.
 107. Fotos de Beleza: Hidratante e anti-idade com FPS 30+: aliados da beleza e práticos no dia a dia. <https://estilo.uol.com.br/beleza/album/2013/11/25/hidratantes-e-anti-idades-com-fps-30-sao-praticos-veja-selecao-de-produtos.htm?mode=list&foto=1>. Accessed December 5, 2017.
 108. Stiefel C, Schwack W. Photoprotection in changing times - UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int J Cosmet Sci*. 2015;
 109. Wang SQ, Xu H, Stanfield JW, Osterwalder U, Herzog B. Comparison of ultraviolet A light protection standards in the United States and European Union through in vitro measurements of commercially available sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2017;
 110. Jou PC, Tomecki KJ. Sunscreens in the United States: current status and future outlook. *Adv Exp Med Biol*. 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207382>. Accessed November 8, 2017.
 111. Haydar K, Burkhart CG. Sunscreen regulations and use of anti-inflammatory agents in sunscreens. *Dermatol Online J*. 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24010515>. Accessed November 16, 2017.
 112. Sargent E V., Travers JB. Examining the differences in current regulatory processes for sunscreens and proposed safety assessment paradigm. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;
 113. Latha MS, Martis J, Shobha V, et al. Sunscreening agents: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320122>. Accessed December 5, 2017.

114. Regulamento (ce) n. o 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos.
115. Estabilidade de produtos cosméticos.
116. Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products. 2004. <http://www.packagingconsultancy.com/pdf/cosmeticscolipa-testing-guidelines.pdf>. Accessed December 6, 2017.
117. Briasco B, Capra P, Mannucci B, Perugini P. Stability Study of Sunscreens with Free and Encapsulated UV Filters Contained in Plastic Packaging. *Pharmaceutics*. 2017.
118. Ro- L, Anthelios P, Solaire GA, Bronze S, Beauty ML. Sem queima mar os bolsos.