Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Schalka, Sérgio

Influência da quantidade aplicada de protetores solares no fator de proteção solar (FPS) : avaliação de dois protetores solares com os mesmos ingredientes em diferentes concentrações / Sérgio Schalka. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientador: Vitor Manoel Silva dos Reis.

Descritores: 1.Protetores de raios solares 2.Fotoproteção 3.Fotobiologia
4.Agentes dermatológicos 5.Educação em saúde

USP/FM/SBD-137/09

SÉRGIO SCHALKA

**Influência da quantidade aplicada de
protetores solares no Fator de Proteção Solar (FPS):
Avaliação de dois protetores solares com os
mesmos ingredientes em diferentes concentrações**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis

São Paulo

2009

Dedicatória

A **Dora e Luiz**, meus queridos pais (*In memoriam*), pelo amor e carinho incondicionais e por me ensinarem todos os valores que me norteiam. Com certeza estão ao meu lado em mais este momento importante da minha vida. Saudades Eternas.

Aos meus irmãos **Cláudia e Walter** pela nossa união e amizade, que mantém acesa a chama da existência de nossa família.

À **Mariângela**, companheira de todos os momentos, pela esposa e mãe maravilhosa que é e por estar sempre ao meu lado, me apoiando com seu amor e dedicação à nossa família.

Aos meus filhos **Sofia, Luiz e Alice**, por serem tudo de mais precioso que tenho em minha vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador **Prof. Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis**, pelo irrestrito apoio, amizade e dedicação no planejamento e na execução deste projeto de pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Luis Carlos Cucé**, incentivador de meu retorno ao meio acadêmico e da realização deste trabalho desde o princípio.

Ao **Prof. Dr. Evandro A. Rivitti**, pela oportunidade e apoio ao meu ingresso na pós graduação.

À **Prof. Dra. Mírian Nacagami Sotto**, pelo apoio e constante atenção a todas as necessidades dos pós graduandos.

À **Dra. Flavia Alvim S. Addor**, entusiasta incentivadora de minha produção científica, e juntamente com **Dr. Maurício C. Addor**, companheiros de tantos anos, sempre compartilhando os sucessos e dificuldades das atividades de consultório.

A todos os membros do Serviço de Dermatologia da UNISA, em especial ao **Prof. Dr. Reinaldo Tovo Filho**, **Prof. Dr. Jayme de Oliveira Filho**, **Prof. Dr. Dilhermando Augusto Calil**, **Prof. Dr. Arthur Duarte**, **Profa. Dra. Márcia Ferraz**, **Prof. Dr. Sérgio Fava**, **Profa. Dra. Marina Odo**, colegas e amigos presentes em todos os momentos de minha jornada acadêmica.

À **Prof. Dra. Valéria Aoki**, pelo incentivo à realização deste estudo e pelas oportunas considerações apresentadas por ocasião do exame de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Henry W. Lim**, do Henry Ford Hospital (Detroit – MI), pela inestimável colaboração durante todas as etapas da pesquisa e pela revisão do artigo científico escrito com base nos resultados deste trabalho.

À farmacêutica **Vanessa Melo**, à biomédica **Christiane Agelune**, e demais funcionários da Medcin, pela importante contribuição no desenvolvimento de todo o estudo, incluindo o manuseio e controle dos equipamentos.

À estaticista **Leyla Costa Ramos**, pela valiosa colaboração na avaliação estatística de todos os dados levantados.

A Sra. **Eli Maria de Freitas Ferreira**, pela atenção e total disponibilidade em ajudar a resolver tudo, o tempo todo.

Ao Sr. **Roberto Rinaldi** e todos os funcionários do Departamento de Dermatologia, pela disponibilidade e atenção constantes.

A Sra. **Marinalva de Souza Aragão**, pela atenção na elaboração da ficha catalográfica deste trabalho.

A Sra. **Rute Tomida** que, com incansável atenção, realizou a formatação deste trabalho.

Aos **voluntários** do estudo, pela colaboração fundamental à realização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 A radiação solar.....	8
3.2 Dano actínico: ação biológica da radiação ultravioleta.....	13
3.2.1 Dano actínico agudo.....	14
A - Eritema solar.....	14
B - Pigmentação solar.....	17
C - Dose eritematosa mínima e classificação da pele por fototipos	18
3.2.2 Dano actínico crônico: fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento.....	23
3.3 Fotoproteção	25
3.4 O fator de proteção solar (FPS).....	32
3.5 A quantidade aplicada na prática pelos usuários de protetor solar ...	39
3.6 Interferência da quantidade aplicada do protetor solar na determinação de seu FPS	42
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	54
4.1 Seleção dos voluntários	55
4.2 Materiais.....	57
4.2.1 Protetores solares.....	57
4.2.2 Protetor solar padrão	59
4.2.3 Fonte emissora de luz	60
4.2.4 Outros materiais e equipamentos	63
4.3 Procedimentos metodológicos.....	64
4.3.1 Determinação da dose eritematosa mínima individual	64
4.3.2 Demarcação das áreas de teste	66
4.3.3 Aplicação dos protetores solares.....	67
4.3.4 Irradiação da pele não protegida	69
4.3.5 Irradiação da pele protegida	70
4.3.6 Leitura do eritema.....	71
4.3.7 Rejeição dos dados	74
4.4 Determinação do fator de proteção solar	75
4.4.1 Determinação do fator de proteção solar individual	75
4.4.2 Determinação do fator de proteção solar final	76

5 RESULTADOS	78
5.1 Perfil da população estudada	79
5.1.1 Faixa etária	80
5.1.2 Fototipos	81
5.1.3 Dose eritematosa mínima individual (DEMi)	82
5.2 Determinação dos fatores de proteção solar (FPS) dos dois protetores solares.....	84
5.2.1 Valores dos fatores de proteção solar	84
5.2.2 Aceitação dos dados encontrados	87
5.3 Análises comparativas dos resultados obtidos para as diferentes quantidades aplicadas dos dois protetores solares	89
5.3.1 Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – grupo I (FPS 15).....	90
5.3.2 Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – grupo II (FPS 30)	92
5.3.3 Teste de regressão linear	94
5.3.4 Regressão logarítmica	97
6 DISCUSSÃO.....	105
6.1 Perfil da população estudada	107
6.1.1 Sexo	107
6.1.2 Idade.....	108
6.1.3 Fototipo.....	108
6.1.4 Dose eritematosa mínima individual (DEMi)	110
6.2 O fator de proteção solar de acordo com a quantidade aplicada dos fotoprotetores	112
6.2.1 Aceitação dos dados	112
6.2.2 O valor do FPS final.....	113
6.2.3 Intervalo de confiança encontrado nas diferentes quantidades aplicadas	114
6.2.4 O valor do FPS encontrado nas diferentes quantidades aplicadas.....	116
6.2.5 Comparação do modelo proposto com os modelos teóricos de literatura	118
6.2.6 Comparação dos resultados obtidos com demais estudos realizados <i>in vivo</i>	123
7 CONCLUSÕES.....	129
8 ANEXOS.....	132
9 REFERÊNCIAS	141

Listas

SÍMBOLOS

cm^2	– centímetro quadrado
J	– Joule
mg	– miligrama
mg/cm^2	– miligrama por centímetro quadrado
mJ	– milijoule
mJ/cm^2	– milijoule por centímetro quadrado
mm	– milímetro
nm	– nanômetro
μl	– microlitro

FIGURAS

Figura 1 - O Espectro Eletromagnético: Teoria ondulatória e Teoria corpuscular.....	10
Figura 2 - Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar	27
Figura 3 - Representação esquemática da transmissão de radiação incidente em determinado meio (Lei de Beer-Lambert) – Fonte: www.wikipédia.org acessado em 5/11/2008	42
Figura 4 - Representação esquemática das irregularidades da superfície epidérmica	45
Figura 5 - Representação esquemática da quantidade de 1 mg/cm ² , necessária para realizar a cobertura completa de todos os sulcos da superfície epidérmica ¹⁰	46
Figura 6 - Representação esquemática da quantidade de 2 mg/cm ² , necessária para oferecer uma espessura mínima de 1mm de protetor solar na região das cristas epidérmicas.....	46
Figura 7 - Equipamento Simulador Solar.....	61
Figura 8 - Detalhe da extremidade das fibras óticas com radiação ultravioleta.....	61
Figura 9 - Detalhe do equipamento controlador de dose (DCS) com o radiômetro UVB conectado	62
Figura 10 - Delimitação de 6 áreas (A a F), de 50 cm ² cada, no dorso de um voluntário.....	67
Figura 11 - Aplicação e espalhamento do protetor solar na área delimitada.....	68
Figura 12 - Avaliação pela lâmpada de <i>Wood</i> da fluorescência produzida pelo protetor solar, com o objetivo de avaliar a homogeneidade da aplicação	68
Figura 13 - Irradiação da área C com o simulador solar	71
Figura 14 - Lâmpadas fluorescente para a leitura do eritema	72
Figura 15 - Leitura do eritema de um voluntário do estudo	72
Figura 16 - Leitura da DEM de duas diferentes áreas de um voluntário.....	73

Figura 17 - Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor próximo de 2 mg/cm ²	122
Figura 18 - Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor próximo de 1 mg/cm ²	122
Figura 19 - Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor abaixo de 1 mg/cm ²	123

QUADROS

Quadro 1 - Dados do Protetor Solar utilizado no grupo I (Protetor solar A).....	58
Quadro 2 - Dados do Protetor Solar utilizado no grupo II (Protetor solar B).....	58
Quadro 3 - Dados do Protetor Solar Padrão	60
Quadro 4 - Definição das doses de irradiação da pele não protegida para determinação da DEM _{pn}	69
Quadro 5 - Definição das doses de irradiação da pele não protegida para determinação da DEM _{pn}	70

TABELAS

Tabela 1 -	Espectro de ondas e percepção de cor ²²	11
Tabela 2 -	Classificação de Tipos de Pele Reativas ao Sol ³⁵	20
Tabela 3 -	Classificação de Tipos de Pele Reativas ao Sol ³⁶	21
Tabela 4 -	Classificação de Fototipos proposta pela monografia do FDA 1999 ¹⁹	21
Tabela 5 -	Evolução cronológica dos principais métodos para determinação do FPS – Adaptado de Brown ⁶⁴	36
Tabela 6 -	Comparação entre os métodos FDA 1999 ¹⁹ e International SPF Test method ³³	37
Tabela 7 -	Relação entre FPS e quantidade aplicada, segundo Gottlieb e colaboradores.	51
Tabela 8 -	Dados técnicos do Simulador Solar utilizado no estudo.....	62
Tabela 9 -	Dose Eritematosa Mínima esperada de acordo com o fototipo do voluntário ³⁶	65
Tabela 10 -	Áreas delimitadas* no dorso do voluntário e produtos aplicados	66
Tabela 11 -	Dose Eritematosa Mínima prevista e Dose Eritematosa Mínima real, nos voluntários dos dois grupos estudados	83
Tabela 12 -	Teste de diferença entre médias t-student para dados pareados	84
Tabela 13 -	Resultados individuais e coletivos do FPS encontrados nas diferentes quantidades aplicadas e com o protetor solar padrão - Grupo I (FPS15)	85
Tabela 14 -	Resultados individuais e coletivos do FPS encontrados nas diferentes quantidades aplicadas e com o protetor solar padrão - Grupo II (FPS30)	86
Tabela 15 -	Resultados finais de FPS nos Grupos I e II, para as diferentes quantidades aplicadas, conforme método FDA 99	88
Tabela 16 -	Teste de normalidade de Anderson-Darling	89

Tabela 17 -	Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – Grupo I (FPS 15).....	91
Tabela 18 -	Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – Grupo II (FPS 30).....	93
Tabela 19 -	Teste de regressão linear do FPSi para as variáveis independentes FPS, quantidade aplicada, fototipo e idade.....	94
Tabela 20 -	Teste de regressão linear do FPSi para as variáveis independentes FPS e quantidade aplicada	95
Tabela 21 -	Teste de regressão logarítmica do FPSi para as variáveis independentes FPS, quantidade aplicada, fototipo e idade.....	97
Tabela 22 -	Teste de regressão logarítmica do FPSi para as variáveis independentes FPS e quantidade aplicada.	98
Tabela 23 -	Relação entre FPS e quantidade aplicada: valor encontrado versus valor estimado pelos modelos linear e exponencial	101

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Relação entre Absorbância e FPS, segundo modelo proposto por Sayre e cols. ⁷⁰	48
Gráfico 2 -	Relação entre FPS e quantidade aplicada, segundo modelo proposto por Wulf e Cols. ⁷⁴	50
Gráfico 3 -	Distribuição por faixa etária dos voluntários nos dois grupos estudados	80
Gráfico 4 -	Distribuição dos voluntários por fototipo, nos dois grupos avaliados	81
Gráfico 5 -	Distribuição dos voluntários por fototipos (amostra total), segundo classificação de Fitzpatrick modificada (FDA 99) ¹⁹	82
Gráfico 6 -	Valores de FPS final encontrado nas diferentes quantidades aplicadas – Grupo I e Grupo II	87
Gráfico 7 -	Bloxplot dos valores do FPSi em relação a quantidade aplicada – Grupo I	90
Gráfico 8 -	Bloxplot dos valores do FPSi em relação a quantidade aplicada – Grupo I	92
Gráfico 9 -	Ajuste do modelo de regressão linear proposto	96
Gráfico 10 -	Normalidade de resíduos para o modelo logarítmico	99
Gráfico 11 -	Modelo de ajuste exponencial para determinação do FPS esperado em função da quantidade aplicada de produto, para dois diferentes protetores solares, com FPS 15 e FPS 30	100
Gráfico 12 -	Ajuste da reta do modelo linear e curva do modelo exponencial do valor do FPSi esperado em relação à quantidade aplicada, para os dois produtos avaliados	102
Gráfico 13 -	Comparação entre os valores obtidos nas diferentes quantidades aplicadas, entre o modelo linear e exponencial em relação aos valores efetivamente encontrados – Grupo I (FPS 15).....	103

Gráfico 14 - Comparação entre os valores obtidos nas diferentes quantidades aplicadas, entre o modelo linear e exponencial em relação aos valores efetivamente encontrados – Grupo II (FPS 30).....	104
Gráfico 15 - Variação percentual do Intervalo de Confiança 95% do FPS em relação a quantidade aplicada, nos grupos I e II	114
Gráfico 16 - Comparação entre os modelos teóricos, linear e exponencial, e o modelo proposto no estudo para produto com FPS 15.....	119
Gráfico 17 - Comparação entre os modelos teóricos, linear e exponencial, e o modelo proposto no estudo para produto com FPS 30.....	120
Gráfico 18 - Comparação entre o modelo exponencial proposto e o apresentado por Bimczok e colaboradores (Modelo A = FPS 20)	126

Resumo

Schalka S. *Influência da quantidade aplicada de protetores solares no Fator de Proteção Solar (FPS): Avaliação de dois protetores solares com os mesmos ingredientes em diferentes concentrações* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 152 p.

Introdução: Para determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) de protetores solares, de acordo com o FDA e os protocolos internacionais, a quantidade aplicada de produto nos voluntários é de 2 mg/cm². Diferentes estudos mostraram, entretanto, que os usuários aplicam quantidades muito inferiores a esta quando expostos ao sol. A relação entre a quantidade aplicada do fotoprotetor e o valor do FPS foi avaliada previamente em estudos anteriores, com resultados contraditórios. **Objetivo:** Avaliar a interferência da quantidade aplicada de dois protetores solares na determinação de seus fatores de proteção solar (FPS), de acordo com o método preconizado pelo FDA. **Método:** Quarenta voluntários sadios foram incluídos em dois grupos (FPS 15 e FPS 30). O fotoprotetor selecionado foi aplicado em quatro quantidades distintas (2,0 mg/cm², 1,5 mg/cm², 1,0 mg/cm² e 0,5 mg/cm²). Todas as áreas foram irradiadas com Simulador solar e, após 24 horas, houve a leitura da Dose Eritematosa Mínima (DEM) da pele protegida e da pele não protegida, seguido pela determinação do FPS. **Resultados:** Em ambos os grupos foi observado a diminuição do valor do FPS com a redução da quantidade aplicada do protetor. As diferenças entre o FPS da área com aplicação de 2,0 mg/cm² e as demais foram estatisticamente significantes (P<0,001). A correlação entre o FPS e a quantidade aplicada foi exponencial. **Conclusão:** A proteção oferecida por protetores solares é relacionada com a quantidade aplicada e, considerando a importância da fotoproteção adequada, é essencial a educação dos consumidores para a utilização dos fotoprotetores em quantidades maiores.

Descritores: Protetor Solar, Fator de Proteção Solar, Fotoproteção.

Summary

Schalka S. *The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): Evaluation of two different sunscreens including the same ingredients at different concentrations* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 152 p.

Background: To estimate the Sun protection Factor (SPF) for sunscreen, the amount of product applied on volunteers, according to FDA and International protocols is 2 mg/cm². Different studies show that users apply much less product when exposed to sun. Previous studies have shown controversial results in an attempt to correlate the amount applied in relation to SPF. Objective: Evaluate the influence of applied quantity of two sunscreens in the determination of SPF, according to FDA methodology. Methods: Forty volunteers were included in two groups (SPF 15 and 30). The selected sunscreen was then applied in four different quantities (2 mg/cm², 1.5 mg/cm², 1.0 mg/cm² and 0.5 mg/cm²). All areas were irradiated with the solar simulator. After 24 hours, readings of Minimal Erythral Dose (MED) of protected and unprotected areas were provided, followed by the determination of the SPF. Results: In both groups we observed decrease of SPF number according to the amount applied. The differences between the 2 mg/cm² area and the others were significant in both groups ($p < 0.001$). The correlation between specified SPF and applied amount experienced exponential growth. Conclusion: The protection provided by sunscreen is related with the amount of product applied and, concerning the importance of employing good photoprotection measures, it is essential to educate consumers to apply larger amounts of sunscreen.

Descriptors: Sunscreen, Sun Protection Factor, Photoprotection.

1 Introdução

A relação do Homem com o sol remonta às mais antigas civilizações, quando era adorado por suas ações terapêuticas e, acreditavam os antigos, como fonte de riqueza e bem-estar¹.

As ações benéficas do sol sobre o organismo humano podem ser destacadas, dentre elas a síntese de Vitamina D, sua ação positiva sobre o humor, levando a uma sensação de bem-estar, e sua importância no ajuste do relógio biológico². São, no entanto, sobre os efeitos danosos do Sol que se deparam as maiores preocupações, uma vez que estudos mostram uma nítida correlação entre a radiação solar e o aumento da incidência de diversas dermatoses, particularmente as Neoplasias Cutâneas Não Melanoma³.

Dados Epidemiológicos mostram aumento significativo da incidência de neoplasias cutâneas, especialmente os tumores epidérmicos não-melanoma, em diversos países. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou, para o ano de 2008, 115 mil novos casos de Câncer de pele não melanoma (mais incidente neoplasia do corpo humano) e cerca de seis (6) mil novos casos de melanoma⁴.

A elevação da incidência dos tumores cutâneos tem sido atribuída, entre outros fatores, ao aumento da exposição da população a radiação

solar, por fatores culturais e também devido à depleção da camada de ozônio da estratosfera^{5,6}.

O uso de fotoprotetores é considerado uma das medidas mais efetivas na prevenção de neoplasias cutâneas. Autoridades de saúde pública recomendam o uso regular do protetor solar em atividades realizadas com exposição ao sol, como para trabalhadores ao ar livre, esportistas e banhistas⁷.

O Fator de Proteção Solar (FPS) é o mais utilizado método para avaliação da eficácia dos protetores solares, ao medir a capacidade de um determinado produto em prevenir o eritema solar, baseado na relação entre a Dose Eritematosa Mínima (DEM) da pele protegida e não protegida pelo protetor solar em teste⁸.

Diversos fatores interferem diretamente na eficácia dos protetores solares tópicos, ou seja, no seu FPS, mas sabidamente a capacidade de formação de um filme homogêneo em toda superfície cutânea, decorrência natural da quantidade de fotoprotetor aplicado na pele, é o mais importante deles⁹.

A definição da quantidade de protetor solar a ser aplicado na área teste, pelos diferentes métodos descritos, decorre da observação de que a quantidade de 2 mg/cm² é a mínima para a produção de um filme homogêneo sobre a pele, necessário para produzir uma medida confiável e reprodutível da Dose Eritematosa Mínima¹⁰.

Apesar de recomendável, entretanto, os usuários de protetores solares não utilizam a quantidade de 2 mg/cm^2 , quando expostos ao sol em atividades de trabalho ou lazer.

Diferentes trabalhos publicados na literatura^{11,12,13,14,15,16} demonstram que a quantidade de protetor solar aplicado pelos usuários varia de 0,39 a $1,3 \text{ mg/cm}^2$, muito inferior à aplicada no teste laboratorial para determinação do FPS, conforme recomenda os métodos internacionalmente aceitos^{19,33}.

A Interferência da quantidade aplicada no nível de proteção oferecido pelos fotoprotetores foi avaliada por diferentes autores^{11,13,17,18}. As conclusões destes estudos, principalmente na avaliação do padrão de interferência da quantidade aplicada na determinação do valor do FPS, são contraditórias.

Não há relato na literatura sobre a avaliação da interferência da quantidade aplicada de protetores solares na determinação de seu FPS, realizados através do método proposto e padronizado pela agência regulatória Norte-Americana *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁹.

2 Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a interferência da quantidade aplicada de dois protetores solares, com mesmos ingredientes em diferentes concentrações e com valores de FPS 15 e 30, na determinação de seus Fatores de Proteção Solar (FPS), através do método padronizado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), publicado em 1999¹⁹

3 Revisão da Literatura

3.1 – A RADIAÇÃO SOLAR

A Relação do homem com o sol remonta aos primórdios da humanidade. Quase todos os povos antigos tiveram uma forte relação com o Sol, não só pela questão religiosa, mas também pela percepção de sua importância para a vida, como fonte universal de luz e calor¹.

O início do interesse científico pela radiação solar data do século XII, através da descoberta do espectro solar feita por Sir Issac Newton^a, na Inglaterra (1672 apud Roelandts¹, 2007, p.2). A publicação de seus resultados ocorreu em 1672, demonstrando o fracionamento do espectro visível do sol, feito por um prisma, em diferentes cores do arco-íris²⁰.

Em 1800 William Herschel^b (1800 apud Roelandts¹, 2007, p.2) realizou experimento onde demonstrou que as diferentes cores do espectro visível do sol produziam variações de temperatura, sendo a maior temperatura registrada acima da faixa da luz vermelha, assim fora descoberto o espectro infravermelho do sol. A descoberta da radiação

^a Newton I. New Theory about light and colours. Philosophical transactions 1672; 1:3075-3087. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 2.

^b Herschel W. Investigation of the powers of the prismatic colours to heat and illuminate objects. Philos Trans R Soc Lond 1800; 1:255-283. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 2.

ultravioleta foi feita por Johann W. Ritter^c (1806 apud Roelandts¹, 2007, p.2) anos após, quando o autor observou que a luz solar seria capaz de escurecer fitas de papel imersas em cloreto de prata e que radiações invisíveis, próximas à luz azul, seriam capazes de promover um escurecimento ainda mais intenso, sendo então definidas como radiação ultravioleta.

Durante o Segundo Congresso internacional de Luz, em Copenhague, Dinamarca, em 1932, Willian Coblentz propôs a divisão do espectro ultravioleta do sol em três regiões espectrais: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (<280 nm)²¹.

Por definição, radiação se refere à transferência de energia em forma de oscilações eletromagnéticas e partículas. De acordo com a teoria ondulatória, a radiação é propagada através do espaço em oscilações que apresentam frequência e comprimento, sendo esse o principal mecanismo utilizado na identificação do espectro eletromagnético²².

A radiação eletromagnética existe de forma continuada e pode ser apresentada em um espectro, bastante amplo, compreendendo comprimentos de onda que variam dos raios gama (10^{-24} nm) até ondas de rádio (10^7 nm), conforme apresentado na Figura 1.

^c Ritter JW, Physich-chemische. Abhandlungen in chronologischer Folge. Band II. Leipzig 1806; 81-107. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 2.

ondulatória (comprimento de onda)

corpúscular

Figura 1 – O Espectro Eletromagnético: Teoria ondulatória e Teoria corpúscular

A radiação também pode ser considerada na forma corpúscular, ou particulada, através do conceito do *phóton*, como a menor partícula de energia.

Conforme determina a Lei de Planck, sendo a velocidade da luz uma constante, quanto maior o comprimento de uma determinada onda, menor será sua frequência e conseqüente energia. Desta forma a energia decorrente de um *phóton* é proporcionalmente inversa ao comprimento de onda por ela determinado²⁰.

O sol é a maior fonte natural de emissão eletromagnética e a radiação solar de interesse médico pode ser dividida, didaticamente, em três grupos, conforme seus efeitos biológicos²²:

- Radiação Infravermelha (760 nm - 1000 nm) – De maior comprimento de onda, e, portanto, de menor energia, é a principal responsável pela emissão de calor.
- Luz visível (400 nm - 760 nm) – Pode ser subdividida em seis diferentes faixas de cores capazes de estimular a retina humana e, desta forma, ser percebida, conforme apresentado na tabela 1
- Radiação ultravioleta (200 nm – 400 nm) – Compreende uma faixa de comprimento de onda de maior energia, em comparação com a luz visível, e, portanto com maior atividade biológica.

Tabela 1 – Espectro de ondas e percepção de cor²²

Cor	Comprimento de onda (nm)
Vermelho	700-610
Laranja	610-590
Amarelo	590-570
Verde	570-500
Azul	500-440
Violeta	440-400

A radiação Ultravioleta, por sua vez, pode ser dividida em três diferentes faixas, de acordo com seu comprimento de onda e atividade biológica²²:

- A Radiação Ultravioleta C (UVC) (200-290 nm) - Não atinge a superfície da Terra por ser filtrada pela atmosfera. É conhecida, entretanto, sua ação germicida através de fontes artificiais.
- A Radiação Ultravioleta B (UVB) (290-320 nm) – Fração mais curta e mais energética da radiação que atinge a superfície da Terra. Do ponto de vista biológico, sua principal característica é a maior capacidade de produzir eritema.
- A Radiação Ultravioleta A (UVA) (320-400 nm) – Fração mais longa e menos energética. Mais recentemente, passou a ser subdividida em radiação ultravioleta A curto ou UVA II (320-340nm) e radiação ultravioleta A longo ou UVA I (340-400nm), sendo a fração mais longa incapaz de produzir eritema algum²³.

A radiação solar que atinge a superfície da Terra apresenta variações em sua intensidade e em sua composição espectral conforme o horário do dia, altitude (em relação ao nível do mar), latitude, estação do ano e condições climáticas, como a cobertura de nuvens²³.

3.2 – DANO ACTÍNICO: AÇÃO BIOLÓGICA DA RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

Cromóforos são moléculas teciduais, endógenas ou exógenas, capazes de absorver energia eletromagnética (radiação).

A absorção de um *phóton* de energia por um determinado cromóforo desencadeará uma série de eventos fotobiológicos que resultarão em uma resposta clínica secundária, princípio básico da fotobiologia²⁰.

O evento clínico resultante, portanto, depende essencialmente do cromóforo ativado e, este, por sua vez, depende da quantidade de energia liberado pelo *phóton*, conforme o comprimento de onda da radiação²⁴.

A capacidade de penetração no tecido cutâneo da radiação ultravioleta é inversamente proporcional a sua energia. Assim, o UVB penetra basicamente até a junção dermo-epidérmica, enquanto a radiação UVA atinge também as porções superiores da derme, onde os principais fenômenos fotobiológicos ocorrerão²⁰.

Portanto, as diferentes faixas de comprimentos de onda (UVA e UVB) produzirão eventos biológicos específicos em diferentes porções do tecido cutâneo.

Os efeitos deletérios da radiação ultravioleta na pele podem ser divididos em efeitos agudos (dano actínico agudo) e efeitos crônicos (dano actínico crônico).

3.2.1 - DANO ACTÍNICO AGUDO

A - ERITEMA SOLAR

O eritema solar, também conhecido por queimadura solar, é a mais evidente manifestação cutânea aguda da exposição ao sol.

A noção de que a exposição ao sol é responsável pela queimadura é bastante antiga. Em 1799 Johan Ebermaier^d (1799, apud Roelandts¹, 2007, p.3) noticiou diferentes níveis de queimadura dependentes do tempo de exposição e do tipo de pele¹.

Até o início do século XIX, entretanto, acreditava-se que o calor era o responsável pela queimadura solar.

Somente em 1820, Everard Home^e (1820, apud Roelandts¹, 2007, p.3) esclareceu a importância da radiação ultravioleta na produção do eritema. Home questionou-se porque indivíduos de pele negra, vivendo em países quentes, não apresentavam queimadura apesar de sabidamente o preto absorver mais calor. O autor então realizou experimento onde expôs o dorso das mãos à luz solar, estando uma delas coberta por tecido preto e outra não. Apesar de a mão coberta apresentar maior temperatura, medida

^d Ebermaier JC. Versuch einer Geschichte des Lichtes in Rücksicht seines Einflusses auf die gesamte Natur, und auf den menschlichen Körper, ausser dem Gesichte, besonders. Osnabrück:Karl und Comp, 1799. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

^e Home E. On the Black rete mucosum of the Negro, being a defense against the scorching effect of the sun's rays. Philos Trans R Soc London 1820;111:1. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

por termômetro, foi o dorso da mão descoberta que apresentou queimadura²⁵.

Jean Martin Charcot^f, em 1858 (1858 apud Roelandts¹, 2007, p.3), foi o primeiro autor a demonstrar que o eritema solar é decorrente da radiação ultravioleta ao descrever graves queimaduras e queratites em dois cientistas trabalhando com fontes artificiais de luz.

Parrish e colaboradores²⁶, mais recentemente, definiram eritema solar como sendo a resposta inflamatória aguda da pele à radiação UVB, apesar de reconhecida atualmente a participação da radiação UVA, mil vezes menos eritematogênica que a radiação UVB.

Desta forma um maior risco de produzir eritema solar ocorre quando a relação UVB / UVA está elevada, particularmente entre 10h00min e 14h00min, nos meses de verão e entre latitudes mais próximas ao Equador²³.

Outro fator determinante na resposta eritematogênica é a susceptibilidade individual, decorrente de características geneticamente determinadas como a coloração da pele, cabelos e olhos²⁷.

Como resposta inflamatória aguda, o eritema é a principal manifestação clínica da queimadura solar, podendo se apresentar associado aos outros sinais flogísticos: calor, dor e edema. Seu início ocorre de 3 a 6

^f Charcot P. Erythème produit par l'action de La lumière électrique. C R Soc Biol (Paris) 1858; 5:63-65. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

horas após a exposição e o pico se manifesta entre 12 horas e 24 horas, podendo se manter por até 48 horas com posterior resolução²⁸.

Diffey e colaboradores²⁹ demonstraram, através de técnicas não invasivas de reflectância e de fluxometria por doppler, que a vasodilatação que acompanha o eritema solar se inicia mais precocemente, com cerca de 30 minutos após a exposição ao sol. Os autores também demonstraram que a evolução temporal do eritema é decorrente da quantidade de energia oferecida, sendo mais precoce seu aparecimento e desaparecimento com menores doses de energia oferecida.

O mecanismo de desenvolvimento do eritema solar não está ainda completamente estabelecido. O cromóforo natural para seu desenvolvimento parece ser o ácido desoxirribonucléico (DNA). Yarosh e colaboradores³⁰ demonstraram que portadores de Xeroderma Pigmentoso, desordem no mecanismo de reparo do DNA, apresentam resposta eritematogênica prolongada e amplificada e que pode ser reduzida com a aplicação tópica da enzima reparadora de DNA endonuclease.

Young²⁴ apresentou trabalho mostrando que os espectros de ação do eritema induzido por ultravioleta e da formação de dímeros da timidina são similares, evidência indireta que os dois eventos podem estar intrinsecamente relacionados.

Participam da resposta inflamatória aguda do eritema solar, diferentes elementos celulares²⁷. Os queratinócitos expressam uma variedade de citocinas após exposição à radiação UVB e são reconhecidos como as

células responsáveis pelo início da resposta inflamatória. As células dérmicas podem ser recrutadas via mediadores solúveis secretados pelos queratinócitos ou via ação direta da RUV.

A radiação UV é também capaz, agudamente, de danificar diferentes componentes teciduais como os fosfolípidos de membrana, proteínas e ácidos nucleicos, desencadeando uma série de respostas moleculares de caráter inflamatório.

B - PIGMENTAÇÃO SOLAR

A pigmentação decorrente da radiação solar foi creditada ao calor produzido pelo sol durante muito tempo. Foi somente em 1885 que Paul Unna⁹ (1885 apud Roelandts¹, 2007, p.3) sugeriu a participação da radiação próxima à luz violeta como a responsável pela pigmentação da pele.

A publicação do espectro de eritema e pigmentação solar foi feita por Hausser e Vahle em 1922, utilizando um monocromador e lâmpada artificial de mercúrio²¹.

A pigmentação solar ocorre em três diferentes etapas: pigmentação imediata, pigmentação persistente e pigmentação tardia.

A pigmentação imediata, de coloração marrom acinzentada, ocorre após baixas doses de radiação UVA, imediatamente após a exposição, e

⁹ Unna PG. Über das Pigment der menschlichen haut nebst einem Vorschlag für wanderlustige Lollegen. Med prakt Derm 1885; 4:277-294. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

normalmente desaparece após cerca de 10 a 20 minutos³¹. Seu aparecimento decorre da oxidação e distribuição da melanina pré-existente.

A pigmentação persistente depende de doses maiores de UVA e pode persistir entre 2 e 24 horas após a exposição. O mecanismo de desenvolvimento é semelhante à pigmentação imediata³¹.

Por fim, a pigmentação tardia surge cerca de 72 horas após a exposição, com duração de vários dias, dependendo da dose exposta e das características individuais. Decorrente da ação das radiações UVA e UVB, a pigmentação tardia é associada à melanogênese, cujo espectro de ação tem pico em 290 nm, semelhante ao do eritema solar²⁶

C – DOSE ERITEMATOSA MÍNIMA E CLASSIFICAÇÃO DA PELE POR FOTOTIPOS

Em 1928, Jean Saidman^h (1928 apud Roelandts¹, 2007, p.3) descreveu a Dose Eritematosa Mínima (DEM) e sua variação individual, dependente da coloração da pele, idade e área do corpo. Pela primeira vez foi também descrito a variação da DEM em determinadas dermatoses e pelo uso de certas medicações¹.

A Dose Eritematosa Mínima foi mais bem definida, entretanto, em 1978 pela agência regulatória Norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), em sua primeira proposta de monografia para

^h Saidman J. Lês rayons ultra-violets em therapeutique. Paris: Gastón Doin & Cie, 1928. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p.3.

fotoprotetores³² (FDA 78), como sendo o tempo de exposição necessário para produção de eritema minimamente perceptível após 16 a 24 horas da exposição.

Diffey e Kochevar²⁰, afirmam que o problema da definição de dose em fotodermatologia reside no fato de que a habilidade da radiação ultravioleta produzir eritema (ou qualquer outro marcador biológico) depende fortemente do espectro de comprimento de onda. Os autores entendem desta forma, que a DEM não pode ser caracterizada como medida de radiação eritematogênica, mas somente como a variação natural da sensibilidade individual à radiação UV.

Atualmente, o conceito de Dose Eritematosa Mínima proposto pelo FDA em sua monografia final¹⁹ (1999) é o mais aceito, e define a DEM como a quantidade de energia eritematogênica efetiva, suficiente para produzir a primeira reação perceptível de eritema com bordas claramente definidas.

De forma semelhante, a monografia do método denominado *International Sun Protection Factor (SPF) Test Method*³³, utilizado como referência na Europa e por agências regulatórias internacionais, define a dose eritematosa mínima como a menor dose de radiação ultravioleta capaz de produzir o primeiro perceptível e inequívoco eritema com bordas definidas

A percepção de que os indivíduos respondem à aguda exposição à radiação UV de forma diferente, com produção de eritema e pigmentação variáveis, levou diferentes autores a proporem formas de classificação dos tipos de pele em relação à resposta à radiação solar.

A classificação dos diferentes tipos de pele, baseada na resposta individual ao eritema e à pigmentação foi inicialmente apresentada por Schulze³⁴ em 1956, quando o autor sugeria a divisão dos indivíduos em dois extremos: Tipo E (eritema) para aqueles indivíduos que respondiam somente com eritema solar e sem pigmentação e Tipo P (pigmentação), para aqueles que se pigmentavam ao sol sem evidenciar eritema. Schulze definia tipos intermediários compostos por indivíduos com resposta mista como E+P.

O termo fototipo, como sendo a classificação do indivíduo conforme a resposta à exposição solar, foi pela primeira vez proposto por Fitzpatrick³⁵, em 1975, quando o autor apresentou a classificação dos indivíduos em quatro fototipos, conforme mostra tabela 2.

Tabela 2 – Classificação de Tipos de Pele Reativas ao Sol³⁵

Tipo de Pele*	Reação de Eritema e Pigmentação à primeira exposição solar de verão**
I	Sempre queima, nunca pigmenta
II	Usualmente queima, pigmenta menos que a média (com dificuldade)
III	Queima levemente algumas vezes, pigmenta na média
IV	Raramente queima, pigmenta mais que a média (com facilidade)

* - Tipo I e tipo II sempre apresentam pele clara e frequentemente, mas não sempre, têm olhos azuis, cabelos vermelhos e podem ter sardas.

** - A classificação é baseada na resposta dos pacientes sobre a exposição solar inicial de 3 Doses Eritematosas Mínimas, equivalentes a 45 a 90 minutos de exposição solar de meio dia no norte (latitude 20° a 40°) ou 30 mJ/cm²

Foi o próprio Fitzpatrick³⁶ quem propôs, posteriormente, nova classificação dos fototipos, baseada na classificação original e com a inclusão dos fototipos V e VI (tabela 3):

Tabela 3 – Classificação de Tipos de Pele Reativas ao Sol³⁶

Cor de pele* (pele não exposta)	Fototipo	Queimadura	Pigmentação
Branca	I	Sim	Não
	II	Sim	Mínima
	III	Sim	Sim
	IV	Não	Sim
Marrom	V	Não	Sim
Negra	VI	Não	Sim

A classificação é baseada na resposta dos pacientes sobre a exposição solar inicial de 3 Doses Eritematosas Mínimas da pele não protegida por um período de 45 a 60 minutos

* - Os indivíduos do mundo podem ser classificados em brancos, marrons e negros. A etnia ou raça é uma definição cultural e política sem bases científicas

A proposta de monografia apresentada pelo FDA em 1978³² apresenta variação da classificação original de Fitzpatrick³⁵, classificação esta que foi mantida nas monografias do FDA em 1993³⁷ e 1999¹⁹ e serve de referência atualmente para a classificação de pele, conforme mostra a tabela 4:

Tabela 4 – Classificação de Fototipos proposta pela monografia do FDA 1999¹⁹

Tipo de Pele*	Reação de Eritema e Pigmentação à exposição solar*
I	Sempre queima, nunca pigmenta (sensível)
II	Usualmente queima facilmente, pigmenta minimamente (sensível)
III	Queima moderadamente, pigmenta gradualmente (marrom claro) (normal)
IV	Queima minimamente, sempre pigmenta bem (marrom moderado) (normal)
V	Raramente queima, pigmenta profusamente (marrom escuro insensível)
VI	Nunca queima, pigmenta profundamente (insensível)

* - A classificação é baseada na resposta dos pacientes sobre a exposição solar de 30 a 45 minutos após um período de inverno sem exposição ao sol.

Atualmente, diferentes autores relatam que a classificação proposta por Fitzpatrick³⁶ não apresenta relação com a coloração de pele em populações de origem não caucasiana, particularmente a hispânica e a asiática.

Wee e colaboradores³⁸ avaliaram noventa (90) indivíduos asiáticos quanto à classificação de Fitzpatrick e com a determinação de suas DEM. Os autores observaram que os resultados encontrados da DEM dos indivíduos avaliados não foram comparáveis com a classificação de Fitzpatrick³⁶, com resultados superiores aos previstos na tabela.

Sanclemente e colaboradores³⁹ avaliaram 911 estudantes na Colômbia e concluíram que não houve correlação entre a Classificação de Fitzpatrick e a resposta eritematogênica da população avaliada.

Os autores entendem que novas formas de classificação dos indivíduos conforme a coloração de pele e a resposta à radiação solar devem ser desenvolvidas em decorrência das diferentes etnias existentes e do processo de miscigenação^{38,39}.

O método de determinação de FPS Internacional³³ propõe, alternativamente à tabela de classificação de fototipos de Fitzpatrick, medidas colorimétricas cutâneas como mecanismo de classificação dos indivíduos em relação à resposta à exposição solar.

3.2.2 – DANO ACTÍNICO CRÔNICO: FOTOCARCINOGENESE E FOTOENVELHECIMENTO

Robert Bowlesⁱ, em 1893, foi o primeiro autor a sugerir que a radiação solar é responsável pelo desenvolvimento do câncer cutâneo (1893 apud Roelandts¹, 2007, p.4). Foi Dubreuilh^j quem, em 1907 (1907 apud Roelandts¹, 2007, p.3), claramente estabeleceu pela primeira vez, a relação entre câncer de pele e exposição solar¹.

Blum e colaboradores²¹ conduziram série de experimentos em ratos e foram capazes de reproduzir tumores de pele induzidos por ultravioleta, sendo este experimento o inicial de uma série de modelos de fotocarcinogênese apresentados posteriormente.

Diferentes estudos mostram a correlação epidemiológica entre a radiação ultravioleta e o desenvolvimento de Carcinoma Basocelular (CBC)⁴⁰, Carcinoma Espinocelular (CEC)⁴¹ e Melanoma⁴².

A exposição intermitente de altas doses a UV tem sido relacionada ao aparecimento de Carcinoma Basocelular (CBC), ao invés da exposição regular a moderadas doses de radiação solar⁴⁰. Queratoses actínicas (como lesão pré-maligna, marcadora de Carcinoma Espinocelular) e o CEC propriamente dito têm sido diretamente relacionados à exposição solar⁴¹.

ⁱ Bowles RL. On the influence of solar rays on the skin. BR J Dermaol 1893; 237. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 4.

^j Dubreuilh W. Epitéliomatose d' origine solaire. Annales de Derm et Syph 1907; 387. apud Roelandts R. History of Human Photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

Quanto ao melanoma, recente meta-análise de estudos observacionais tipo caso-controle, apresentada por Gandini em 2005⁴², concluiu que a exposição solar é o principal agente ambiental preditivo de melanoma e a queimadura, especialmente na infância, é fator de risco significativo.

Dados relacionados a estudos em animais têm sido utilizados para demonstrar que o espectro de ação da radiação UV na produção do eritema e do Carcinoma Espinocelular são sobrepostos³. Com este modelo fica implícito que o UVB é o principal agente etiológico do CEC e, mais recentemente, De Fabo e colaboradores⁴³ demonstraram que o UVB é mais importante que o UVA no mecanismo de desenvolvimento de melanoma em ratos.

Xie e colaboradores⁴⁴ conseguiram, através de modelos animais, reprodução incompleta do CBC, entretanto, não há estudos que o relacione a diferentes comprimentos de onda.

Papel direto da radiação ultravioleta nos CBC e CEC foi estabelecido nos últimos anos pela identificação de mutações de DNA características da ação da RUV nesses tumores, entretanto, há pouca evidência molecular que confirme a relação entre UV e melanoma³

A relação entre o envelhecimento cutâneo extrínseco (também denominado fotoenvelhecimento) e a exposição à radiação ultravioleta também está definitivamente estabelecida por estudos observacionais e moleculares⁴⁵. A participação da radiação ultravioleta A está bem definida,

através da sua ação em membranas celulares, promovendo a liberação de espécies reativas de oxigênio e de radicais livres e, assim, interferindo em mecanismos celulares que resultam em aumento de enzimas denominadas metalanoproteinases da matriz (MMP), com a conseqüente redução da expressão de procólgeno I e II, ultimando na redução da matriz dérmica.

Bernerd e Asselineau⁴⁶ demonstraram a participação do UVB no espectro de ação do fotoenvelhecimento, que parece também incluir a participação da radiação infravermelha⁴⁵

3.3 - FOTOPROTEÇÃO

Sempre fez parte da natureza humana proteger a pele contra a queimadura solar através da não exposição ao sol ou pelo uso de roupas apropriadas. Os primeiros relatos científicos sobre a tentativa do uso de agentes fotoprotetores surgem no final do século XIX, com substâncias de efeito bastante limitado²⁵.

Em 1891 Friedrich Hammer^k publicou a primeira monografia em fotobiologia, onde discutia a fotoproteção e o uso de diferentes produtos na prevenção da queimadura solar (1891 apud Roelandts¹, 2007, p.5).

Em 1928 surge o primeiro filtro solar comercialmente disponível, nos Estados Unidos da América, uma emulsão contendo benzil-salicilato e

^k Hammer F. *Über den Einfluss des Lichtes auf die haut*. Stuttgart: F. Enke, 1891. apud Roelandts R. *History of Human Photobiology* In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 3.

benzil-cinamato²⁵. Nos anos subseqüentes, entretanto, pouca atenção foi dada a agentes fotoprotetores, tendo seu uso bastante restrito.

Durante a segunda guerra mundial, pela necessidade de fotoproteção adequada dos soldados norte-americanos em frentes de batalha nos países tropicais, foi utilizado o petrolatum vermelho como equipamento de proteção padrão¹

Em 1943 o Ácido para-aminobenzóico (PABA) foi patenteado como o primeiro filtro solar estabelecido, marcando uma nova etapa da fotoproteção²⁵.

Somente durante a década de 70 do século passado, entretanto, a popularização dos fotoprotetores ocorreu, com a incorporação de diferentes filtros UVB em cremes e loções²¹

O uso de filtros UVA iniciou-se efetivamente em 1979, mas somente a introdução das partículas inorgânicas dióxido de titânio, em 1989 e óxido de zinco em 1992, levaram a uma proteção mais efetiva nesta faixa²⁵.

A definição clássica de protetor solar, segundo Pathak⁴⁸, é como produto destinado a bloquear o sol e proteger ou abrigar células viáveis da pele contra efeitos potencialmente danosos da radiação ultravioleta, como a queimadura solar e o câncer de pele.

Pelos conceitos atuais, fotoprotetores tópicos, ou protetores solares (ou ainda filtros solares), são substâncias de aplicação cutânea em diferentes apresentações que contenham em sua formulação ingredientes

capazes de interferir com a radiação solar, reduzindo seus efeitos deletérios⁸.

Os filtros ultravioleta (filtros UV) são os ingredientes presentes nos fotoprotetores que apresentam a capacidade de interagir com a radiação incidente, através de três (3) mecanismos básicos: reflexão, dispersão e absorção, conforme apresentado na figura 2.

Figura 2 – Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar

Os filtros UV podem ser divididos em filtros inorgânicos (físicos) ou orgânicos (químicos), dependendo de suas características físico-químicas²⁸.

Os filtros inorgânicos são partículas de óxidos metálicos⁴⁹ capazes de, por mecanismo óptico, refletir ou dispersar a radiação incidente. Seus

principais representantes são o óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO₂), utilizados habitualmente em associação aos filtros orgânicos. As principais características dos filtros inorgânicos são sua baixa permeação cutânea e sua elevada fotoestabilidade, ou seja, a capacidade do filtro manter sua capacidade fotoprotetora mesmo após longos períodos de radiação solar²⁸.

Por outro lado, os filtros orgânicos são moléculas que interferem com a radiação incidente através do mecanismo de absorção, quando o filtro atua como cromóforo exógeno ao absorver um *phóton* de energia e evoluir para o estado excitado da molécula. Ao retornar para o estado estável (não excitado), ocorre a liberação de energia em um comprimento de onda mais longo, seja na faixa da luz visível (como fluorescência) ou na faixa da radiação infravermelha (como calor). O processo pode se repetir inúmeras vezes pelo mecanismo denominado ressonância. Dependendo da capacidade de absorver comprimentos de onda mais curtos ou mais longos, os filtros orgânicos podem ser sub-classificados em filtros UVA, filtros UVB e filtros de amplo-espectro (UVA e UVB)⁵⁰.

A legislação norte-americana (FDA 99)¹⁹ classifica os protetores solares como medicamentos não prescritivos e relaciona dezesseis (16) substâncias aprovadas como filtros UV, permitidas para uso em fotoprotetores.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁵¹ define os protetores solares como produtos cosméticos e apresenta a

relação de filtros ultravioleta permitidos, contendo trinta e oito (38) ingredientes ativos.

O desenvolvimento e o uso do fotoprotetor tópico sempre esteve relacionado à prevenção dos efeitos agudos da radiação solar, particularmente a queimadura solar⁴⁸.

Foi somente depois da década de 80 do século passado, com os estudos demonstrando o papel do ultravioleta no desenvolvimento de neoplasias cutâneas, que o protetor solar passou a ser entendido não somente como agente contra a queimadura solar, mas também como elemento importante na prevenção do dano actínico crônico, particularmente em relação ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas⁴⁸.

Diferentes estudos demonstram que o protetor solar tem efeito protetor contra o dano actínico crônico.

O uso regular de fotoprotetores pode reduzir o número de queratoses actínicas^{52,53}.

Segundo Green e colaboradores⁵⁴, somente o carcinoma espinocelular, e não o basocelular, pode ser evitado pelo uso regular de fotoprotetores.

Vainio e colaboradores⁵⁵, em publicação recente, conclui que o uso diário de fotoprotetores reduz o risco ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular.

Fourtanier⁵⁶ apresentou trabalho realizado em ratos, demonstrando superioridade do uso de protetores solares de amplo espectro em

comparação a outros que não são de amplo espectro, na proteção ao dano do DNA e na prevenção da fotocarcinogênese, retardando o desenvolvimento do tumor.

O uso de protetores solares também foi reportado como capaz de prevenir o desenvolvimento do câncer cutâneo desencadeado por UV, através do decréscimo da formação dos dímeros da pirimidina- ciclobutano, além de prevenir outros efeitos imunológicos induzidos por ultravioleta, como a supressão da hipersensibilidade de contato²⁸.

O estudo apresentado por Hayag e colaboradores⁵⁷, em 1997, conclui que a aplicação de protetor solar com FPS 30, antes da exposição solar, pode prevenir o decréscimo de células de Langerhans no sitio irradiado e atenuar a supressão induzida por UV na hipersensibilidade de contato ao dinitroclorobenzeno (DNCB).

Em relação ao uso de protetores solares e o risco ao desenvolvimento de melanoma, a literatura ainda apresenta alguma controvérsia.

Huncharek e Kupelnick⁵⁸ publicaram meta-análise de onze estudos publicados, mostrando que o uso de fotoprotetores apresenta somente pequena vantagem em relação à redução ao risco de desenvolvimento de melanoma.

Rigel⁵⁹, entretanto, revisando somente os artigos mais recentemente publicados, onde somente protetores solares de alto FPS foram utilizados, conclui que o uso destes produtos parece oferecer um efeito protetor evidente em relação ao risco de melanoma.

Diffey⁶⁰ apresentou em 2005 uma revisão sobre o assunto, onde o autor conclui que a melhora recente na eficácia de protetores solares modernos oferecerá um benefício adicional como agente protetor contra o melanoma, resultado esse, entretanto, que não poderá ser visto ainda nas próximas décadas.

Com isso, e também com a percepção do efeito deletério da radiação UVA em diferentes fotodermatoses, no desenvolvimento de neoplasias cutâneas, na fotoimunossupressão e no fotoenvelhecimento, novos filtros ultravioleta foram desenvolvidos, com maior capacidade fotoprotetora na faixa UVB e com amplo espectro de absorção nas faixas UVA e UVB, levando a um salto em termos de eficácia fotoprotetora, particularmente do valor do Fator de Proteção Solar (FPS)⁶⁰.

O valor médio do FPS de produtos utilizados na Europa em 1984 era de quatro (4) a seis (6), evoluindo para 6 a 10 em 1987 e para cerca de 15 em 1997, demonstrando a recente evolução dos fotoprotetores⁶⁰.

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)⁶¹, apesar de inadequada evidência de que os fotoprotetores apresentem um papel protetor contra o CBC e o melanoma e somente limitada evidência de que previna o CEC, o uso de protetor solar deve ser considerado como parte de um programa completo de fotoproteção.

Para uma melhor eficácia fotoprotetora, o protetor solar deve apresentar em sua composição filtros ultravioleta com espectro de absorção na faixa da radiação UVA e UVB e ser fotoestável. Além disso, para o efeito

protetor ideal, o produto deve ser capaz de formar um filme homogêneo, capaz de distribuir seus ingredientes de forma regular em toda a superfície cutânea⁵⁰.

3.4 – O FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR (FPS)

O primeiro relato acerca da avaliação da eficácia protetora dos protetores solares foi feito por Friedrich Ellinger em 1934⁶², onde o autor realizava a determinação da Dose Eritematosa Mínima na pele protegida e não protegida, utilizando ambos os antebraços e lâmpada de mercúrio e propunha um coeficiente de proteção que decrescia em valor na medida em que a proteção aumentava.

Em 1956, Rudolf Schulze³⁸ propôs a avaliação de fotoprotetores comercialmente disponíveis calculando um fator de proteção, posteriormente denominado de “Fator Schulze”, onde o autor dividia o tempo de exposição necessário para a indução de eritema com o protetor pelo tempo necessário para a produção de eritema sem o protetor, utilizando doses de radiação progressivas emitidas por lâmpadas com espectro de radiação mais próximo da luz solar. O método *Schulze* foi utilizado durante décadas em países europeus, como referência na avaliação de protetores solares

Somente em 1974, o termo Fator de Proteção Solar (FPS) foi introduzido por Greiter⁶³, sendo somente nova denominação do já conhecido “método Schulze”.

O Fator de Proteção Solar, proposto por Greiter, se tornou rapidamente popular e utilizado em todo o mundo. Entretanto, pela falta de padronização do método, os valores numéricos encontrados e utilizados nos fotoprotetores apresentavam grande variação, não conferindo confiabilidade ao método⁶⁴.

Em 1978, a agência regulatória Norte-Americana FDA propôs a primeira normatização para a determinação do Fator de Proteção Solar (FPS)³².

O Fator de Proteção Solar pode ser definido, conforme proposto pelo FDA em 1978, como sendo a razão numérica entre a Dose Eritematosa mínima (DEM) da pele protegida pelo fotoprotetor em questão, aplicado na quantidade de 2 mg/cm² e a Dose Eritematosa Mínima da pele não protegida, numa relação matemática que pode ser apresentada conforme equação abaixo:

$$\text{FPS} = \text{DEM (pele protegida)} / \text{DEM (pele não protegida)}$$

Para a determinação do valor do FPS, um grupo de voluntários selecionados é submetido a doses progressivas de radiação ultravioleta emitidas por uma fonte artificial de luz, em áreas de pele não protegida e pele protegida. Após cerca de 16 a 24 horas da exposição, é realizada a leitura da Dose Eritematosa Mínima nas duas áreas e calculado sua razão. A

média dos valores encontrados no grupo de voluntários é o Fator de Proteção Solar do produto⁶⁵.

A agência alemã Deutsches Institut für Normung (DIN) apresentou nova versão do método, em 1984, denominada norma DIN 67501, então utilizada em toda a Europa⁶⁴. As diferenças metodológicas entre ambas eram grandes e se referiam principalmente à fonte emissora de Ultravioleta (Lâmpada de Arco Xenônio para Metodologia FDA e luz natural ou lâmpada de Mercúrio para norma DIN) e a quantidade aplicada de protetor solar em estudo ($2,0 \text{ mg/cm}^2$ para metodologia FDA e $1,5 \text{ mg/cm}^2$ para norma DIN)⁶⁴.

Todas as publicações que se seguiram mantiveram os conceitos metodológicos descritos pela monografia apresentada pelo FDA em 1978, com o uso da lâmpada de Arco Xenônio como fonte emissora e a quantidade de $2,0 \text{ mg/cm}^2$ como quantidade padrão a ser aplicada do produto-teste.

Após a primeira publicação, ocorrida em 1978³², a agência norte-americana FDA produziu a proposta de monografia final em 1993³⁷ e, finalmente, a Monografia Final em 1999¹⁹. Atualmente está em discussão uma nova revisão metodológica, proposta pelo FDA no final de 2007⁶⁶.

Além da ação do FDA, outras instituições e agências regulatórias internacionais produziram monografias técnicas descrevendo os procedimentos necessários para realização do estudo clínico para avaliação de eficácia fotoprotetora através da determinação do Fator de Proteção Solar⁶⁴.

A comunidade europeia, através da Associação Europeia da Indústria de Cosméticos, Higiene Pessoal e Perfumaria (*Comité de Liason des Associations Européennes de Industrie et de la Parfumerie* - COLIPA) desenvolveu sua primeira versão de monografia em 1994⁶⁷.

Em 2003 o método denominado *International Sun Protection Factor Test Method* (ISPF) foi apresentado conjuntamente pelas associações Europeia (COLIPA), Japonesa (JCIA) e Sul Africana (CTFA-SA)⁶⁸, seguido posteriormente por uma revisão em 2006, com a introdução da Associação da Indústria cosmética norte-americana (CTFA-USA)³³.

As metodologias norte-americana (FDA) e europeia (COLIPA ou Internacional) se tornaram referência para diferentes países dentre os quais o Brasil, que através de resolução RDC 237, editada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2002⁵¹, determina que todo produto denominado protetor solar deva apresentar estudos comprobatórios de sua eficácia fotoprotetora através de uma das duas metodologias internacionais: Metodologia FDA 1993³⁷ ou Metodologia COLIPA 1994⁶⁷.

A tabela 5 apresenta todas as publicações sobre métodos para determinação do FPS apresentados pelas autoridades desde 1978⁶⁴.

Tabela 5 – Evolução cronológica dos principais métodos para determinação do FPS – Adaptado de Brown⁶⁴

Ano	Instituição ou Autoridade regulatória	Território
1978	Food and Drug Administration (FDA)	Estados Unidos da América
1983	Standards Association of Australia (SAA)	Australia
1985	Deutsches Institut für Normung (DIN)	Alemanha
1991	Commission Internationale De L'Eclairage (CIE)	Internacional
1992	Japanese Cosmetic Industry Association (JCIA)	Japão
1993	FDA – revisão	Estados Unidos da América
1994	European Cosmetic and Toiletries Association (COLIPA)	Europa
1998	Standards Australia / Standards Nova Zelândia (AS/NZS) - revisão	Austrália e Nova Zelândia
1999	FDA – revisão	Estados Unidos da América
2003	International Sun Protection Factor Method (COLIPA / JCIA / CTFA – SA)	Europa, Japão e África do Sul
2006	International Sun Protection Factor Method - revisão (COLIPA / JCIA / CTFA – AS / CTFA - USA)	Europa, Japão, África do Sul e EUA
2007/2008	FDA – revisão	Estados Unidos da América

Por serem os métodos mais realizados atualmente no Brasil e nos demais países do mundo, a tabela 6 apresenta as principais características metodológicas dos métodos FDA 1999¹⁹ e ISPF 2006³³.

Tabela 6 – Comparação entre os métodos FDA 1999¹⁹ e International SPF Test method³³

Metodologia	FDA 1999	International SPF Method 2006 CTFA, COLIPA, JCIA
Fonte de Luz	Simulador Solar com lâmpada de Arco de Xenônio	Simulador Solar com lâmpada de Arco de Xenônio
Voluntários	Máximo de 25 incluídos ≥ 20 para dados válidos	Máximo de 20 incluídos ≥ 10 para dados válidos
Fototipos dos voluntários (Fitzpatrick)	I a III	I a III
Região de Aplicação	Dorso inferior	Dorso inferior
Produto Padrão	HMS 8%	P1, P2, P3 ou P7 (FPS<20) P2 ou P3 (FPS ≥ 20)
Quantidade de aplicação	2 mg / cm ² ou 2 µL / cm ² (grav. esp.=1)	2 mg / cm ² ± 2.5%
Período de espera	≥ 15 min.	15 a 30 min.
Progressão de Doses	FPS<8: 0.64X, 0.80X, 0.90X, 1.00X, 1.10X, 1.25X, 1.56X 8≤FPS≤15: 0.69X, 0.83X, 0.91X, 1.00X, 1.09X, 1.20X, 1.44X FPS>15: 0.76X, 0.87X, 0.93X, 1.00X, 1.07X, 1.15X, 1.32X	FPS≤25: 25% FPS>25: 12%
Leitura da DEM	22 a 24 hr	16 a 24 hr
Determinação do FPS final	Valor do FPS médio do grupo - IC95%	Valor do FPS médio do grupo
Critério Estatístico de aceitação	/	IC 95% dentro do intervalo ± 17% do FPS médio

Segundo Sayre e colaboradores⁶⁹, os pontos críticos para que o método de FPS seja repetitível e reprodutível, essenciais para a confiabilidade dos resultados, são a fonte artificial emissora de radiação ultravioleta (atualmente padronizada pelo uso da lâmpada de arco-xenônio) e a quantidade de aplicação do produto no dorso do voluntário.

A COLIPA reuniu em 1992 uma força tarefa composta por cientistas da área de fotoproteção e organizou uma validação inter-laboratorial para avaliação do Fator de Proteção Solar⁶⁷. A avaliação foi realizada em diferentes etapas: Em um primeiro momento, seis (6) laboratórios europeus receberam quatro diferentes protetores solares para determinação de seus FPS. Os resultados apresentaram uma variação no valor de FPS entre 18,2% a 37%, este último relacionado a um fotoprotetor composto somente por filtros inorgânicos. Foram identificados os seguintes pontos críticos do método:

- Quantidade e forma de aplicação do protetor solar
- Espectro e fluxo de radiação UV da fonte emissora
- Leitura da Dose Eritematosa Mínima.

Outras duas avaliações inter-laboratoriais foram realizadas na sequência⁶⁷, a fim de produzir um controle maior dos parâmetros acima descritos. Ao final, segundo conclusão do estudo, o parâmetro chave do método, que deve ser idealmente controlado, é a quantidade e forma de aplicação do produto.

A definição da quantidade de 2 mg/cm² de aplicação do produto, apresentado pelo FDA em 1978 e posteriormente mantido pelas revisões do FDA, da COLIPA e do Método Internacional, baseia-se na observação de que quantidades inferiores reduzem a homogeneidade do filme de protetor na pele, como decorrência das irregularidades da superfície cutânea¹⁰.

3.5 – A QUANTIDADE APLICADA NA PRÁTICA PELOS USUÁRIOS DE PROTETOR SOLAR

Diferentes estudos publicados avaliaram o comportamento de banhistas ou de pacientes em relação aos cuidados de fotoproteção, especificamente quanto ao uso do protetor solar em suas atividades de lazer. O objetivo comum destes estudos foi verificar se o comportamento de uso dos voluntários, particularmente em relação à quantidade aplicada de protetor, está de acordo com os princípios dos métodos laboratoriais.

O primeiro artigo na literatura que avalia a quantidade de protetor solar aplicado pelos usuários nas suas atividades rotineiras ou de lazer foi publicado por Stenberg e Larkö em 1985¹¹.

Os autores ofereceram a cinquenta (50) indivíduos sadios, divididos em cinco (5) grupos, cinco (5) diferentes protetores solares, adicionados a 10% de dihidroxiacetona (DHA), para marcação das áreas aplicadas, solicitando aos mesmos que aplicassem a quantidade desejada do produto em todo o corpo, de forma livre. Após pesagem dos frascos, antes e após a

aplicação, os autores demonstraram que a média de produto aplicada foi de aproximadamente 1,0 mg/cm².

Bech-Thomsen e Wulf¹² publicaram em 1992 um estudo avaliando 42 banhistas de uma praia de nudismo da Dinamarca durante dois (2) dias de verão. Os voluntários ofereceram seus próprios protetores solares (com FPS variando entre 2 e 25), que foram pesados antes e após uma única aplicação em todo o corpo. A quantidade média aplicada do protetor solar entre os voluntários foi de 0,5 mg/cm², cerca de 25% da recomendada pelas agências regulatórias internacionais.

Gottlieb e colaboradores¹³ avaliaram vinte (20) voluntários oferecendo a eles quatro protetores solares em diferentes formulações e solicitando que aplicassem o produto como se estivessem indo a praia, em seis diferentes áreas do corpo: Cabeça e pescoço, peito, dorso, braços, coxas e pernas. Os autores observaram que a quantidade média aplicada foi de 1,3 mg/cm², com maior quantidade aplicada na face e no veículo gel (2,23 mg/cm²) e pior aplicação no dorso e com o produto de veículo loção cremosa (0,95 mg/cm²).

Azurdia e colaboradores¹⁴ publicaram estudo em 1999 onde avaliaram 10 mulheres com antecedentes de fotossensibilidade. As voluntárias aplicaram o protetor solar de forma livre. Os resultados mostraram que a média da quantidade aplicada foi de 0,5 mg/cm², sendo a região da nuca, pescoço e orelhas as áreas mais freqüentemente esquecidas.

Autier e colaboradores¹⁵ realizaram um estudo multicêntrico onde avaliaram 124 estudantes europeus durante as férias de verão. Os jovens receberam fotoprotetores de FPS 10 ou FPS 30. Os resultados observados foram que a média da quantidade aplicada de protetor solar foi de 0,39 mg/cm², sem variação significativa de acordo com o sexo, fototipo, moradia ou valor do FPS de rótulo.

Neale e colaboradores¹⁶ acompanharam, durante quatro anos e meio, moradores de uma cidade australiana cadastrados em um programa de prevenção de câncer cutâneo. A quantidade média aplicada de protetor solar por estes usuários foi de 0,79 mg/cm².

Os resultados observados nos estudos acima demonstraram que existe um grande distanciamento entre os métodos laboratoriais para determinação do FPS dos protetores solares e a realidade no uso destes produtos.

3.6 – INTERFERÊNCIA DA QUANTIDADE APLICADA DO PROTETOR SOLAR NA DETERMINAÇÃO DE SEU FPS

A *Lei de Beer Lambert*, conhecida lei da física ótica, relaciona a absorção (ou transmissão) de luz às propriedades do material pelo qual está atravessando⁷⁰. A lei estabelece que existe uma relação logarítmica entre a transmissão (T) de luz através de um meio com um determinado coeficiente de absorção (α) e de sua concentração (c), dependente também da distância percorrida pela luz naquele meio (l), conforme mostra a figura 3:

Figura 3 – Representação esquemática da transmissão de radiação incidente em determinado meio (Lei de Beer-Lambert) – Fonte: www.wikipédia.org acessado em 5/11/2008

A equação abaixo representa a relação matemática da Lei de *Beer Lambert*:

$$T = 10^{-\alpha l}$$

Onde:

T = Transmissão ou transmitância do produto

α = Coeficiente de absorção

l = trajeto da luz

A lei de Beer Lambert é válida somente para superfícies planas e não absorventes e para produtos perfeitamente absorvedores, sem nenhum efeito de reflexão¹⁰.

Sayre e colaboradores⁶⁹ publicaram em 1979 um trabalho onde realizaram comparações entre a técnica *in vivo* para determinação do FPS e técnicas laboratoriais realizadas por medidas de espectrofotometria. A conclusão dos autores é de que seria possível estimar o valor *in vitro* do FPS de um determinado fotoprotetor como sendo o inverso da Transmitância (T).

Segundo propõe Stokes e Diffey⁹, baseados na Lei de Beer Lambert e nos postulados de Sayre, o valor do FPS de um determinado produto seria:

$$\text{FPS} = 1 / 10^{-\alpha l}$$

Onde:

FPS = Valor do Fator de Proteção Solar *in vitro*

α = Coeficiente de absorção

l = trajeto da luz

Conforme os autores, se assumirmos que:

- O protetor solar aplicado em uma superfície plana na quantidade de 2 mg/cm^2 (com uma densidade estimada de 1 g/cm^3) produziria uma camada de $20 \text{ }\mu\text{l}$ ($l = 20 \text{ }\mu\text{l}$)
- O coeficiente de extração (α) da maioria dos protetores solares varia de 0,1 a $1 \text{ }\mu\text{l}^{-1}$

O valor do FPS de um produto aplicado na quantidade de 2 mg/cm^2 variaria entre 100 e 10^{20} o que, definitivamente, não representa a realidade quando realizado estudos de determinação do valor do FPS *in vivo*.

O motivo da enorme discrepância entre os resultados hipotéticos representados pela Lei de *Beer Lambert* e os valores encontrados nos estudos de determinação de FPS *in vivo*, segundo Brown e Diffey¹⁰, são os seguintes:

- 1 - Os protetores solares não são produtos exclusivamente absorvedores de luz, tendo parte de sua atividade representada pela reflexão da luz.
- 2 - A superfície cutânea não é, evidentemente, uma superfície plana.

A superfície cutânea é irregular, composta por sulcos e saliências que podem apresentar maior ou menor amplitude dependendo da região do corpo⁷¹.

De forma esquemática observamos na figura 4 como se apresenta a superfície da pele.

Figura 4 – Representação esquemática das irregularidades da superfície epidérmica

Segundo Brown e Diffey¹⁰, apesar de haver uma grande variação entre os indivíduos, o volume médio necessário para um determinado produto cobrir todos os “sulcos” presentes na superfície cutânea, correspondente a um $(1) \text{ cm}^2$, seria entre 1 a 2 μl . Neste caso, qualquer produto tópico, assumindo-se a densidade de 1 g/cm^3 , não cobriria o “topo” das cristas epidérmicas até o mínimo de 1 mg/cm^2 (figura 5). Assim, segundo concluem os autores, seria necessário a quantidade de 2 mg/cm^2 para que o protetor solar oferecesse o mínimo de 1 mm de cobertura na região dos topos das cristas epidérmicas (figura 6).

Figura 5 – Representação esquemática da quantidade de 1 mg/cm^2 , necessária para realizar a cobertura completa de todos os sulcos da superfície epidérmica¹⁰

Figura 6 – Representação esquemática da quantidade de 2 mg/cm^2 , necessária para oferecer uma espessura mínima de 1 mm de protetor solar na região das cristas epidérmicas¹⁰

Finalmente, ainda segundo os autores¹⁰, presume-se que a Lei de *Beer Lambert* não pode ser aplicada para a estimação do valor do FPS de um protetor solar quando aplicado à pele.

O primeiro autor a discutir a questão do impacto da quantidade aplicada de um protetor solar no valor do FPS foi Jonh O'Neill⁷², em 1983. O autor realizou avaliações *in vitro*, baseados na Lei de *Beer Lambert*, mas considerando um modelo geométrico para superfícies irregulares como a cutânea. O trabalho desenvolvido gerou um modelo matemático denominado “Modelo de filme em degrau de O'Neill” (*O'Neill step film model*)

O modelo proposto por O'Neill⁷², entretanto, não consegue explicar completamente a variação do valor do FPS realizado *in vivo* e a expectativa de valor baseado na Lei de *Beer Lambert*, provavelmente porque a superfície da pele não apresenta um padrão regular geométrico e também pela evidente interação entre a pele e o fotoprotetor⁹

Segundo Brown e Diffey¹⁰, ainda não existe um modelo matemático capaz de explicar essa variação.

Os resultados produzidos pelo trabalho apresentado por Sayre e colaboradores⁶⁹ tiveram maior repercussão quando o FDA publicou, em 1993, versão de sua monografia de proteção solar³⁷.

De acordo com a proposta de Sayre e colaboradores, o valor da absorbância média (A) de um determinado produto poderia ser calculado conforme a seguinte equação matemática:

$$A = 1 - 1 / FPS$$

Segundo esta equação, estimar-se-ia que o ganho de absorção de um protetor solar reduziria de forma inversamente proporcional ao aumento de seu valor, conforme observamos no gráfico 1:

Gráfico 1 – Relação entre Absorbância e FPS, segundo modelo proposto por Sayre e cols.⁷⁰

Conforme percebemos no gráfico, produtos com FPS acima de 30 apresentariam ganho de absorbância muito pouco expressivo em relação ao aumento do valor numérico do FPS.

Baseados nestes dados, o FDA propôs a limitação do valor de FPS em protetores solares no mercado norte-americano em 30³⁷.

Wulf e colaboradores⁷³ discutem a relação entre o Fator de Proteção Solar e a quantidade aplicada baseado na Lei de *Beer-Lambert*. Segundo os autores, podemos derivar a equação proposta por Sayre e colaboradores⁶⁹ para uma relação matemática entre o FPS esperado *in vitro* e a quantidade aplicada, conforme abaixo:

$$\text{FPS efetivo} = (\text{FPS rótulo})^{I/L}$$

Onde:

FPS efetivo = FPS esperado conforme a quantidade aplicada

FPS rótulo = FPS determinado a 2 mg/cm² conforme o método FDA
(presente no rótulo do produto)

L = quantidade aplicada de protetor solar em condições laboratoriais (2
mg/cm²)

I = quantidade aplicada do protetor solar em condições reais

Baseado na equação proposta pelos autores, o gráfico 2 pode ser apresentado para demonstrar a relação do FPS e a quantidade aplicada, de um hipotético protetor solar com FPS 30:

Gráfico 2 – Relação entre FPS e quantidade aplicada de um hipotético fotoprotetor de FPS 30, segundo modelo proposto por Wulf e Cols.⁷⁴

Conforme podemos observar pelo gráfico acima, a relação proposta por Wulf e colaboradores mostra que o impacto da quantidade aplicada em relação ao FPS deveria ser exponencial, seguindo exatamente a expectativa em relação à lei de Beer-Lambert.

Stenberg e Larko¹¹, em 1985, foram os primeiros autores a publicarem um estudo para avaliação do impacto da quantidade aplicada de um protetor solar e o valor de seu FPS determinado *in vivo*. Os autores avaliaram vinte (20) voluntários divididos em dois grupos, cada grupo

aplicando um dos dois protetores solares em estudo (FPS 4 ou FPS 5), em concentrações de 2 mg/cm² e 1 mg/cm². Os resultados mostraram que o produto com FPS 4 apresentou como resultado FPS médio de 4,6 (na quantidade de 2 mg/cm²) e 2,4 (na quantidade de 1 mg/cm²), enquanto que o produto com FPS 5 apresentou FPS médio de 3,3 (na quantidade de 2 mg/cm²) e 1,6 (na quantidade de 0,5 mg/cm²), com redução de 52% e 48%, respectivamente, do valor do FPS quando aplicado o produto em quantidade correspondente a metade daquela preconizada.

Gottlieb e colaboradores¹³ realizaram estudo semelhante em vinte (20) voluntários, utilizando cinco (5) diferentes protetores solares em três (3) diferentes quantidades: 2,0 mg/cm², 1,3 mg/cm² e 1,0 mg/cm² (tabela 7). O resultado apresentado mostra que houve redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) somente em um dos produtos (FPS 29) com redução do FPS para 25 (quantidade de 1,3 mg/cm²) e para 17,4 (quantidade de 1,0 mg/cm²), confrontando-se assim com os resultados apresentados por Stenberg e Larko.

Tabela 7 – Relação entre FPS e quantidade aplicada, segundo Gottlieb e colaboradores¹³

Quantidade aplicada (mg/cm ²)	A	B	C	D	E
FPS de rótulo	4	8	10	15	29
2.0	4	8.7	11	16	29
1.3	4.2	8	11.1	14.8	25
1.0	4.3	7.8	10	14.4	17.4

Faurschou e Wulf¹⁷ publicaram, em 2007, estudo para avaliação da relação entre o FPS e a quantidade aplicada de um protetor solar de FPS 4 em vinte (20) voluntários, utilizando-se de lâmpada de ultravioleta UVB de banda larga (Philips® TL-12). O produto foi aplicado em quatro (4) diferentes quantidades nos voluntários: 0,5 mg/cm², 1 mg/cm², 2 mg/cm² e 4 mg/cm². Os resultados, segundo os autores, mostraram uma relação exponencial entre a quantidade aplicada e o valor do FPS, com a seguinte equação matemática proposta:

$$\text{FPS} = e^{(0,7061 \cdot \text{Qtd})}$$

Bimczok e colaboradores¹⁸ realizaram um estudo multicêntrico, em conjunto com o grupo de trabalho para proteção solar da Sociedade Alemã de Cosmetologia (DGK).

O estudo foi realizado em três diferentes centros onde cada centro realizou o estudo em três (3) grupos de 10 voluntários cada, segundo a proposta do Método Internacional para determinação de FPS publicado em 2003⁶⁸.

Foram utilizados três (3) diferentes fotoprotetores com FPS 20 em dois deles e FPS 25 para o terceiro. Em cada centro, cada grupo de 10 voluntários utilizou um dos três produtos, aplicados em três diferentes quantidades: 0.5 mg/cm², 1 mg/cm² e 2 mg/cm²

Segundo os autores, os resultados demonstraram uma relação linear entre a quantidade aplicada e o valor do FPS, com diferentes correlações

matemáticas para cada um dos três produtos. Os resultados ainda mostraram que o intervalo de confiança variaria de forma significativa conforme a quantidade aplicada, mostrando que a quantidade de 2 mg/cm² produz os resultados com menor intervalo de confiança e, portanto, com maior confiabilidade.

Os estudos produzidos até esse momento mostram resultados bastante contraditórios na tentativa de identificar um padrão de relação, se linear ou exponencial, entre a quantidade aplicada do protetor solar e o valor de seu Fator de Proteção Solar.

4 Material e Método

4.1 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Foram convidados a participar deste estudo quarenta (40) voluntários de ambos os sexos, selecionados no período de outubro de 2006 a julho de 2007.

Todos os voluntários foram esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa e tiveram sua concordância obtida e formalizada através da leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1)

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram avaliados na visita inicial:

Critérios de inclusão:

- Voluntários sadios, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 40 anos;
- Voluntários de fototipos I, II ou III, segundo classificação de Fitzpatrick modificada e apresentada pelo método FDA (ver tabela 4);
- Concordância em obedecer aos procedimentos do ensaio e comparecer nos dias e horários determinados para aplicações e avaliações
- Assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido

Critérios de exclusão:

- Voluntários do sexo feminino, gestantes ou suspeitas de gestação
- Usuários de qualquer medicação de uso sistêmico de forma continuada;
- Usuários de medicação fotossensibilizante tópica ou sistêmica;
- Histórico de reações fototóxicas ou fotoalérgicas;
- Portadores de dermatoses foto-induzidas, tais como urticária solar, lúpus eritematoso, erupção polimorfa a luz ou herpes simples recidivante;
- Antecedentes pessoais ou familiares de neoplasias cutâneas;
- Presença de dermatoses inflamatórias ativas na região do dorso inferior;
- Presença de lesões névicas na região do dorso inferior;
- Frequente exposição ao sol ou câmaras de bronzeamento.

Após a avaliação inicial, os voluntários foram divididos aleatoriamente em dois grupos, conforme o protetor solar avaliado, a saber:

- Grupo I: Protetor solar FPS 15
- Grupo II: Protetor solar FPS 30

4.2 – MATERIAIS

4.2.1 – PROTETORES SOLARES

Para a realização deste estudo foram selecionados dois protetores solares de mesmo fabricante e mesma marca comercial, com diferentes níveis de eficácia fotoprotetora (FPS) de rotulagem, FPS 15 e FPS 30.

Os critérios utilizados para a escolha dos fotoprotetores foram:

- 1 - Disponibilidade do produto, sendo produtos reconhecidos e distribuídos em todo mercado nacional.
- 2 - Linha de protetores solares com produtos de diferentes FPS, apresentando mesma composição de ativos (filtros ultravioleta) e base galênica (veículo), ideal para a comparação, por não haver interferência do tipo de ativo fotoprotetor ou da base na variabilidade dos resultados.

Os quadros 1 e 2 apresentam os dados dos fotoprotetores selecionados:

Quadro 1 – Dados do Protetor Solar utilizado no grupo I (Protetor solar A)

Protetor solar A
Marca: Sundown® FPS 15
Fabricante: Johnson & Johnson Brasil
Lote: 15
Validade: Setembro 2007
Ingredientes ativos da formulação: Metoxicinamato de etilexila, Dióxido de titânio e Bis-etilexiloxifenol Metoxifenil Triazina (Tinosorb S®)
Base Galênica: Loção Cremosa

Quadro 2 – Dados do Protetor Solar utilizado no grupo II (Protetor solar B)

Protetor solar B
Marca: Sundown® FPS 30
Fabricante: Johnson & Johnson Brasil
Lote: 04
Validade: Julho 2007
Ingredientes ativos da formulação: Metoxicinamato de etilexila, Dióxido de titânio, Bis-etilexiloxifenol Metoxifenil Triazina (Tinosorb S®)
Base Galênica: Loção Cremosa

4.2.2 – PROTETOR SOLAR PADRÃO

A determinação do Fator de Proteção Solar de um protetor solar padrão deve ser realizada paralelamente à determinação do FPS dos produtos em estudo, para se garantir a uniformidade e a confiabilidade do método.

Desta forma, se o valor do FPS do protetor solar padrão estiver dentro de uma faixa pré-definida, o procedimento metodológico foi adequado e os resultados referentes ao protetor teste são confiáveis.

O método referência, FDA 1999¹⁹, define as características do protetor solar padrão, assim especificadas: Preparação de fotoprotetor com 8% de Homosalato apresentando valor de FPS médio de 4.47 com desvio-padrão de 1.279. Para ser considerado válido, o valor do FPS do produto padrão deve estar na faixa de 4.47 ± 1.279 e o intervalo de confiança de 95% para o FPS médio deve conter o valor quatro (4).

Para o estudo em questão, foi utilizado protetor solar padrão produzido e avaliado em laboratório de referência, cujos dados são destacados abaixo:

Quadro 3 – Dados do Protetor Solar Padrão

Fabricante: Cosmetech Laboratories Inc. – New Jersey – E.U.A.

Produto: Protetor Solar Padrão Lote 106

FPS médio encontrado: 4,73

Desvio-padrão: 0,39

Erro-Padrão; 0,09

FPS de rótulo: 4,57

4.2.3 – FONTE EMISSORA DE LUZ

Para a realização de um estudo para determinação do Fator de Proteção Solar (FPS), é necessária a utilização de uma fonte artificial emissora de luz, preferencialmente com um espectro de radiação semelhante ao sol.

Os equipamentos com essas características são genericamente denominados simuladores solares (figura 7) e são constituídos essencialmente por uma lâmpada emissora, um conjunto de lentes e filtros capazes de restringir a radiação a um espectro desejado, um conjunto de fibras óticas por onde a radiação é conduzida à pele do voluntário (Figura 8) e um sistema controlador de dose, constituído por um detector de radiação (radiômetro) e um microprocessador que controla a abertura das portas de radiação (Figura 9).

Figura 7 – Equipamento Simulador Solar

Figura 8 – Detalhe da extremidade das fibras óticas com radiação ultravioleta

Figura 9 – Detalhe do equipamento controlador de dose (DCS) com o radiômetro UVB conectado

O equipamento utilizado no presente estudo foi um simulador solar com as características apresentadas na tabela 8:

Tabela 8 – Dados técnicos do Simulador Solar utilizado no estudo

Fabricante	Solar Light Corporation
Origem	Pensilvânia – Estados Unidos da América
Modelo	Multiport 601 / 300W
Lâmpada	Arco Xenônio de 300 W
Sistema Controlador de Dose	DCS PMA 2100
Radiômetro UVB	PMA 2101

O espectro de emissão de luz é um parâmetro essencial do equipamento e deve atender aos requerimentos técnicos do método-referência, para a produção de uma radiação com espectro semelhante ao sol e capaz de produzir uma resposta biológica (eritema) com padrão mais próximo possível ao sol.

Conforme determina o método FDA, não mais do que 1% do total de irradiação produzida pela lâmpada do simulador solar pode estar abaixo de 290 nm (faixa do Ultravioleta C) e não mais do que 5% acima de 400 nm (faixa de luz visível), verificados periodicamente por espectroradiômetro.

O espectro de emissão de luz da unidade utilizada no presente estudo é periodicamente verificado por espectroradiômetro do Instituto de Pesquisa Tecnológica da Universidade de São Paulo (IPT-USP), para confirmação de sua adequação ao padrão acima apresentado.

A programação da dose de irradiação a ser fornecida (conforme descrita nos procedimentos metodológicos) é feita baseada na leitura do radiômetro e o controle individual das portas, que podem ser programadas com dose independente e progressiva, fixando-se assim o tempo que deverá ser o mesmo para todas as portas.

4.2.4 – OUTROS MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

- Balança semi-analítica para pesagem dos protetores solares
- Seringa para quantificação do volume dos produtos a serem testados

- Molde para determinação das áreas expostas de 50 cm² (10 x 05 cm)
- Dedeira de látex para aplicação dos produtos;
- Luxímetro para medida da luminosidade na sala de leitura do eritema

4.3 – PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.3.1 – DETERMINAÇÃO DA DOSE ERITEMATOSA MÍNIMA INDIVIDUAL

A Dose Eritematosa Mínima (DEM) é definida como a quantidade de energia eritematogênica efetiva (expressas em mJ/cm²), suficiente para produzir a primeira reação perceptível de eritema com bordas claramente definidas¹⁹.

Para a realização do estudo para determinação do FPS, é necessário que determinemos previamente a DEM individual de cada voluntário, especificamente para o simulador solar que será utilizado no estudo, uma vez que ela é variável dependendo de cada equipamento e de seu espectro de emissão.

A determinação da Dose Eritematosa Mínima individual (DEMi) do presente estudo foi realizada em data anterior ao do estudo propriamente dito, com a antecedência máxima de uma semana, para que não houvesse interferência de eventual exposição do voluntário ao sol, alterando o resultado da DEMi.

Para a determinação da DEMi foram aplicadas cinco diferentes doses de radiação eritematogênica efetiva (UVB+UVA), fornecidas por cada porta do simulador solar, no dorso inferior dos voluntários.

As doses foram aplicadas em uma progressão geométrica de 1,25, conforme preconiza o método, com conseqüente variação de 25% entre cada porta. A dose definida como a mediana (terceira porta) foi selecionada com base na tabela de classificação de Fitzpatrick³⁶ e está apresentada na tabela 9.

Tabela 9 – Dose Eritematosa Mínima esperada de acordo com o fototipo do voluntário³⁶

Fototipo	DEM mediana (mJ / cm ²)
I	17,85
II	21
III	27,3

Após a irradiação, os voluntários foram dispensados e solicitados a retornarem em 24 horas, para leitura do eritema, conforme descrito no item 4.3.6.

4.3.2 – DEMARCAÇÃO DAS ÁREAS DE TESTE

Na data agendada, os voluntários retornaram para a realização do estudo. Inicialmente foram demarcadas seis diferentes áreas, de 50 cm² (05x10 cm) cada, no dorso inferior do voluntário, na região limitada entre a linha da cintura pélvica e escapular, lateralmente à linha medial da coluna vertebral.

As seis áreas definidas estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 – Áreas delimitadas* no dorso do voluntário e produtos aplicados

Área	Característica	Quantidade Aplicada (mg)
A	Pele não protegida	0
B	Pele protegida pelo protetor solar padrão	100
C	Pele protegida pelo produto teste (2 mg/cm ²)	100
D	Pele protegida pelo produto teste (1,5 mg/cm ²)	75
E	Pele protegida pelo produto teste (1 mg/cm ²)	50
F	Pele protegida pelo produto teste (0,5 mg/cm ²)	25

* Cada área definida como 50 cm² (10x05 cm)

A figura 10 apresenta as áreas delimitadas no dorso de um voluntário.

Figura 10 – Delimitação de 06 áreas (A a F), de 50 cm² cada, no dorso de um voluntário

4.3.3 – APLICAÇÃO DOS PROTETORES SOLARES

Os protetores solares, protetor solar padrão e protetor solar teste (FPS 15 ou FPS 30), foram aspirados em seringa descartável e pesados, calculando-se o peso final descontando o peso inicial da seringa vazia.

Exceto na área de pele não protegida, após a demarcação, foram aplicados os produtos nas diferentes áreas, na quantidade determinada e apresentada acima.

A aplicação dos produtos foi realizada com uso de uma dedeira de látex já saturada de protetor solar, conforme figura 11.

Para verificação da homogeneidade da aplicação, foi utilizada a Lâmpada de Wood (figura 12).

Figura 11 – Aplicação e espalhamento do protetor solar na área delimitada

Figura 12 – Avaliação pela Lâmpada de Wood da fluorescência produzida pelo protetor solar

Aguardou-se então um período de 15 minutos em repouso antes do início da irradiação.

4.3.4 – IRRADIAÇÃO DA PELE NÃO PROTEGIDA

Para o cálculo do Fator de Proteção Solar de um produto, é necessária a determinação da Dose Eritematosa Mínima na pele protegida (DEM_{pp}) pelo produto em questão e na pele não protegida (DEM_{np}).

Para a determinação da DEM_{np}, uma série de cinco exposições foram aplicadas à área definida, em uma progressão geométrica de 1,25, com as seguintes doses, aplicadas em cada uma das cinco portas (Quadro 4):

Quadro 4 – Definição das doses de irradiação da pele não protegida para determinação da DEM_{np}

1 - $0,64 \times \text{DEMi}$
4 - $1,25 \times \text{DEMi}$

2 - $0,8 \times \text{DEMi}$
5 - $1,56 \times \text{DEMi}$

3 - $1,00 \times \text{DEMi}$

Onde:

DEMi = Dose Eritematosa Mínima Individual – determinada na etapa 4.2.5.1

*A sexta porta do equipamento permaneceu fechada, sem emissão de radiação UV.

4.3.5 – IRRADIAÇÃO DA PELE PROTEGIDA

De forma semelhante à realizada na pele não protegida, uma série de sete exposições foram aplicadas a cada área de pele protegida, para determinação da DEMpp (Dose Eritematosa Mínima da pele protegida), conforme vemos no quadro 5, abaixo:

Quadro 5 – Definição das doses de irradiação da pele não protegida para determinação da DEMnp

1 - $0,76 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

2 - $0,87 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

3 - $0,93 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

4 - $1,00 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

5 - $1,07 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

6 - $1,15 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

7 - $1,32 \times \text{DEMi} \times \text{FPSe}$

Onde:

DEMi = Dose Eritematosa Mínima Individual – determinada na etapa 4.2.5.1

FPSe – Valor do Fator de Proteção Solar esperado para a área

A figura 13 apresenta a irradiação pelo simulador solar na área C.

Figura 13 – Irradiação da área C com o simulador solar

4.3.6 – LEITURA DO ERITEMA

Após as irradiações acima descritas, o voluntário foi dispensado e orientado a retornar em 24 horas para leitura do eritema.

A leitura do eritema foi realizada em sala com iluminação padronizada através do uso de lâmpada fluorescente com luminosidade variando entre 450 e 550 LUX, medida por luxímetro calibrado.

O controle de luminosidade da sala de leitura objetivou não produzir interferência da iluminação ambiente na leitura realizada pelo observador.

As figuras 14 e 15 apresentam a sala de leitura de eritema e o posicionamento de um voluntário no momento da leitura, respectivamente.

Figura 14 – Lâmpadas fluorescente para a leitura do eritema

Figura 15 – Leitura do eritema de um voluntário do estudo

Avaliando-se a presença do eritema e sua intensidade, identificamos como Dose Eritematosa Mínima (DEM) o primeiro ponto onde pudemos observar a presença da primeira reação perceptível de eritema com bordas claramente definidas.

O valor da DEM (em mJ/cm^2) de cada área foi anotado na ficha clínica de cada voluntário.

A figura 16 mostra a leitura da DEM de duas áreas de um voluntário.

Figura 16 – Leitura da DEM de duas diferentes áreas de um voluntário

4.3.7 – REJEIÇÃO DOS DADOS

Os resultados de um determinado voluntário seriam rejeitados nas seguintes situações:

1. Nenhum dos pontos de uma determinada área apresentar eritema de contornos nítidos para definição da DEM
2. Todos os pontos de uma determinada área apresentar eritema de contornos nítidos.

Com a rejeição dos resultados de um voluntário, um novo voluntário deveria ser convocado a participar do estudo, para que o total de vinte (20) voluntários com resultados válidos finalizassem o estudo.

Além disso, conforme citado no item 4.2.2, para o resultado do estudo ser aprovado integralmente, o valor do FPS do produto padrão deve estar na faixa de 4.47 ± 1.279 e o intervalo de confiança de 95% para o FPS médio deve conter o valor 04.

4.4 – DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR

O Cálculo do Fator de Proteção Solar de cada uma das áreas avaliadas foi realizado conforme descreve o método referência para o estudo¹⁹, respeitando-se as seguintes etapas:

4.4.1 – DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR INDIVIDUAL

O Fator de Proteção Solar individual (FPSi) em cada área foi calculado através da seguinte equação:

$$\text{FPSi} = \text{DEMpp} / \text{DEMnp}$$

Onde:

DEMpp= Dose Eritematosa Mínima da pele protegida da área.

DEMnp= Dose Eritematosa Mínima da pele não protegida.

4.4.2 – DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR FINAL

O cálculo do FPS foi realizado para cada grupo e para cada uma das cinco áreas estudadas:

- Protetor Solar Padrão
- Protetor Teste (2 mg/cm²)
- Protetor Teste (1,5 mg/cm²)
- Protetor Teste (1 mg/cm²)
- Protetor Teste (0,5 mg/cm²)

Etapa A - Cálculo do FPS Médio (FPSm):

$$\text{FPSm} = \Sigma \text{FPSi} / n$$

Onde:

ΣFPSi = Somatória dos valores de Fator de Proteção Solar individual dos 20 voluntários de cada grupo

n = número de voluntários (20)

Etapa B - Cálculo do desvio- padrão (s):

$$s = \sqrt{[\Sigma (\text{FPSi}^2) - (\Sigma \text{FPSi}^2 / n) / (n-1)]}$$

Onde:

FPSi = Fator de Proteção Solar individual

n = número de voluntários (20)

Etapa C - Cálculo do Intervalo de Confiança com nível de significância de 95% (IC95):

$$\text{IC95} = t \times s / \sqrt{n}$$

Onde:

t = valor t encontrado na tabela de distribuição bilateral t- student com nível de probabilidade $p = 0,05$ e com $(n-1)$ graus de liberdade.

Valor de t para o estudo em questão: 2,093

Etapa D - Cálculo da variação do IC95 em relação ao FPS médio (IC95%):

$$\text{IC95\%} = \text{IC95} / \text{FPSm}$$

Etapa E - Cálculo do FPS final

$$\text{FPS final} = \text{FPS m} - \text{IC95}$$

Onde o valor determinado foi o maior número inteiro menor que o calculado.

5 Resultados

Os resultados obtidos no estudo estão apresentados em três diferentes etapas:

1. Perfil da população estudada: Distribuição por sexo, idade, fototipo e Dose Eritematosa Mínima individual (DEMi)
2. Determinação do valor do Fator de Proteção Solar dos dois protetores solares nas diferentes quantidades utilizadas, conforme o método FDA 99
3. Análises Comparativas dos resultados obtidos para as diferentes quantidades aplicadas dos dois protetores solares

5.1 – PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados 40 (quarenta) voluntários de ambos os sexos, sendo grande o predomínio de mulheres: 36 (trinta e seis) voluntárias do sexo feminino e 04 (quatro) voluntários do sexo masculino.

Os voluntários foram inicialmente divididos, de forma aleatória, em dois grupos de 20 voluntários cada. Em cada grupo houve a participação de 18 mulheres e dois homens. O Grupo definido como grupo I foi o grupo onde

o protetor aplicado foi o de FPS 15 e o grupo definido como grupo II foi o grupo em que o protetor solar de FPS 30 foi o aplicado.

Os critérios faixa etária, fototipo (classificação de Fitzpatrick) e Dose Eritematosa mínima individual (DEMi) foram avaliados em ambos os grupos, separadamente e em conjunto.

5.1.1 - FAIXA ETÁRIA

A idade média dos voluntários, nos grupos estudados I e II, foi de 30,12 anos, sendo a média de idade do grupo I (32,15) ligeiramente superior à média do grupo II (28,1).

O gráfico 03 mostra a distribuição por faixa etária dos dois grupos estudados:

Gráfico 3 – Distribuição por faixa etária dos voluntários nos dois grupos estudados

5.1.2 – FOTOTIPOS

Para respeitar os critérios de inclusão do estudo, somente voluntários com Fototipos I, II e III (classificação de Fitzpatrick modificada)¹⁹ foram incluídos no estudo. O gráfico 04 apresenta a distribuição dos voluntários segundo o fototipo, nos dois grupos estudados:

Gráfico 4 – Distribuição dos voluntários por fototipo, nos dois grupos avaliados

Conforme podemos observar, há um leve predomínio de voluntários de fototipo III no grupo FPS 15, enquanto no grupo FPS 30 o equilíbrio entre os três fototipos é maior.

O Gráfico 05 mostra a distribuição uniforme dos voluntários (amostra total) nos fototipos I, II e III.

Gráfico 5 – Distribuição dos voluntários por fototipos (amostra total), segundo classificação de Fitzpatrick modificada (FDA 99)¹⁹.

5.1.3 - DOSE ERITEMATOSA MÍNIMA INDIVIDUAL (DEMI)

Conforme descrito no método FDA, o fototipo de cada voluntário foi utilizado como referência na determinação da DEM individual (DEMi), para definição da dose mediana e, por consequência, das outras doses de radiação ultravioleta.

A tabela 11 apresenta, para cada grupo, os valores das médias das DEM individuais, encontradas no estudo, para os diferentes fototipos (DEM real) e a comparação com a dose referência utilizada na avaliação (DEM prevista).

Tabela 11 – Dose Eritematosa Mínima prevista e Dose Eritematosa Mínima real, nos voluntários dos dois grupos estudados

	Fototipo*	DEM prevista (referência)** (mJ / cm ²)	Média da DEM real*** (mJ/cm ²)
Grupo I FPS 15	I	17,85	18,64
	II	21	22,7
	III	27,3	29,21
	Total	23,20	24,84
Grupo II FPS 30	I	17,85	17,71
	II	21	21,54
	III	27,3	25,98
	Total	22,26	24,94
População total	I	17,85	18,08
	II	21	22,15
	III	27,3	27,80
	Total	22,73	24,49

* - Fototipo segundo monografia FDA¹⁹ (classificação de Fitzpatrick modificada)

** - DEM prevista (mJ/cm²)– Segundo tabela de referência e conforme o fototipo

*** - DEM real (mJ/cm²)– Dose Eritematosa Mínima encontrada na leitura inicial do pré-teste

Podemos observar, pela tabela acima que, apesar da distribuição por fototipos ser ligeiramente diferente entre os grupos I e II, os resultados das médias de DEM dos dois grupos são muito próximas.

A seguir, aplicamos o Teste de diferença entre médias t-student para dados pareados (tabela 12).

Tabela 12 - Teste de diferença entre médias t-student para dados pareados

Diferença	FPS	Valor_P	Conclusão*
DEM Prevista e DEM Efetiva	15	<0,001	Rejeita a hipótese**
DEM Prevista e DEM Efetiva	30	<0,001	Rejeita a hipótese

* Nível de Significância: 5%

** Hipótese: As médias são iguais.

Como podemos observar, houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da DEM prevista na tabela e a encontrada no estudo. Verificamos que a média da DEM efetiva foi maior que a prevista.

5.2 – DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE PROTEÇÃO SOLAR (FPS) DOS DOIS PROTETORES SOLARES

5.2.1 – VALORES DOS FATORES DE PROTEÇÃO SOLAR

Foram calculados os valores de FPS individual de cada voluntário e os valores da amostra: FPS médio, desvio-padrão, Intervalo de Confiança (IC95), Variação do Intervalo de Confiança (IC95%) e FPS final dos dois protetores estudados nas diferentes quantidades aplicadas e do protetor-solar padrão.

Os dados são apresentados nas tabelas 13 e 14 e no gráfico 06.

Tabela 13 – Resultados individuais e coletivos do FPS encontrados nas diferentes quantidades aplicadas e com o protetor solar padrão - Grupo I (FPS15)

Grupo I – Protetor Solar FPS 15					
Número do Voluntário	FPSi* (2 mg/cm ²)	FPSi* (1,5 mg/cm ²)	FPSi* (1 mg/cm ²)	FPSi* (0,5 mg/cm ²)	FPSi* (padrão)
v1	12,66	11,87	6,97	5,45	4,70
v2	18,77	11,04	9,29	6,50	4,71
v3	12,80	14,16	9,18	7,10	4,37
v4	14,99	11,80	5,88	4,24	4,76
v5	19,08	12,86	7,46	5,02	5,09
v6	17,50	11,66	6,86	4,97	4,68
v7	17,26	11,78	6,78	4,87	4,68
v8	18,12	11,93	6,93	4,47	5,56
v9	17,13	12,13	7,08	5,02	4,82
v10	15,59	8,04	4,78	3,43	4,65
v11	21,44	12,89	8,43	4,64	3,27
v12	18,14	12,35	7,00	5,00	4,67
v13	14,66	11,54	6,97	4,94	4,72
v14	19,84	12,03	6,28	6,09	4,17
v15	18,58	12,33	7,21	4,67	4,04
v16	15,78	9,12	5,37	4,07	3,76
v17	19,22	11,16	8,47	5,73	6,98
v18	17,85	9,57	6,94	4,95	4,74
v19	20,40	16,22	9,41	4,23	5,28
v20	23,16	12,85	7,34	6,54	4,70
FPSmédio**	17,65	11,87	7,23	5,10	4,72
desvio-padrão***	2,68	1,73	1,23	0,91	0,73
IC 95****	1,26	0,81	0,58	0,43	0,34
IC 95 (%) ⁺	7,12%	6,81%	7,96%	8,37%	7,27%
FPS final ⁺⁺	16	11	6	4	4

* FPSi = DEMpp / DEMpnp em cada leitura

** FPS médio = média dos FPSi da amostra estudada, nas diferentes concentrações, e para o protetor solar padrão

*** Desvio- Padrão da amostra

**** IC 95 – Intervalo de confiança para o FPS médio com 95% de nível de significância

⁺ IC95 (%) – Variação percentual do IC 95 em relação ao FPS médio

⁺⁺ FPS final = FPS médio – IC95 - onde o valor determinado foi o maior número inteiro menor que o calculado.

Tabela 14 – Resultados individuais e coletivos do FPS encontrados nas diferentes quantidades aplicadas e com o protetor solar padrão - Grupo II (FPS30)

Grupo II - Protetor Solar FPS 30					
Número do Voluntário	FPSi* (2 mg/cm ²)	FPSi* (1,5 mg/cm ²)	FPSi* (1 mg/cm ²)	FPSi* (0,5 mg/cm ²)	FPSi* (padrão)
v1	28,35	22,52	13,32	8,28	4,70
v2	23,21	16,45	16,79	9,64	4,81
v3	34,79	20,46	14,58	10,52	5,59
v4	24,81	13,70	10,70	7,38	3,66
v5	32,31	17,69	13,61	6,08	4,70
v6	32,32	17,79	13,92	9,02	4,77
v7	22,43	17,96	9,54	8,96	4,68
v8	26,51	19,90	17,26	10,59	5,59
v9	33,24	14,79	13,10	11,00	3,85
v10	34,38	22,33	16,33	7,54	6,11
v11	33,10	17,78	9,26	7,14	4,43
v12	21,34	11,74	9,93	7,16	3,39
v14	32,23	17,65	13,80	6,75	4,74
v15	30,05	14,52	13,08	6,06	3,63
v16	34,50	18,05	11,30	7,89	3,45
v17	31,98	14,64	9,46	6,15	3,90
v18	39,83	22,51	16,58	9,63	5,07
v19	32,11	17,71	12,99	7,41	4,74
v20	32,98	15,40	14,16	6,00	3,18
V21	21,27	17,92	11,60	6,00	4,77
FPSmédio**	30,09	17,58	13,07	7,96	4,49
desvio-padrão***	5,17	2,96	2,51	1,66	0,80
IC 95****	2,42	1,39	1,18	0,78	0,37
IC 95 (%) +	8,05%	7,89%	9,01%	9,75%	8,32%
FPS final++	27	16	11	7	4

* FPSi = DEMpp / DEMpnp em cada leitura

** FPS médio = média dos FPSi da amostra estudada, nas diferentes concentrações, e para o protetor solar padrão

*** Desvio- Padrão da amostra

**** IC 95 – Intervalo de confiança para o FPS médio com 95% de nível de significância

+ IC95 (%) – Variação percentual do IC 95 em relação ao FPS médio

++ FPS final = FPS médio – IC95 - onde o valor determinado foi o maior número inteiro menor que o calculado.

Gráfico 6 – Valores de FPS final encontrado nas diferentes quantidades aplicadas – Grupo I e Grupo II

5.2.2 – ACEITAÇÃO DOS DADOS ENCONTRADOS

Em todos os voluntários avaliados e em todas as áreas, houve presença de eritema em pelo menos um dos pontos irradiados. Além disso, nenhuma das áreas apresentou eritema em todos os pontos irradiados. Assim, conforme descrito no item 4.3.7, os dados individuais dos voluntários foram todos aceitos.

O voluntário número 13 do grupo II foi excluído porque faltou à leitura do eritema, sendo então novo voluntário (número 21) recrutado para completar os 20 voluntários necessários.

Os resultados encontrados para o protetor solar padrão estão de acordo com os preconizados pelo método FDA, descritos no item 4.3.7:

- FPS médio do Protetor solar Padrão no grupo I: 4,72 (Contido no intervalo de 4.47 ± 1.279)
- FPS médio do Protetor solar Padrão no grupo II: 4,49 (Contido no intervalo de 4.47 ± 1.279)

Assim, os dados encontrados foram aceitos para o cálculo do valor do FPS final do produto, nas diferentes quantidades aplicadas (tabela 15)

Tabela 15 – Resultados finais de FPS nos Grupos I e II, para as diferentes quantidades aplicadas, conforme método FDA 99

Grupo	Quantidade aplicada (mg/cm ²)	Valor final de FPS
Grupo I – FPS 15	2,0	16
	1,5	11
	1,0	6
	0,5	4
Grupo II – FPS 30	2,0	27
	1,5	16
	1,0	11
	0,5	7

5.3 – ANÁLISES COMPARATIVAS DOS RESULTADOS OBTIDOS PARA AS DIFERENTES QUANTIDADES APLICADAS DOS DOIS PROTETORES SOLARES

Inicialmente verificamos de forma descritiva, através de *boxplots*, se houve diferença entre os valores do Fator de Proteção Solar Individual (FPSi), de acordo com a quantidade aplicada de protetor solar em cada grupo.

Posteriormente, avaliamos se houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do FPSi nas quantidades aplicadas.

Para testarmos a hipótese de normalidade dos dados, condição para realização do teste t-student, aplicamos o Teste de normalidade de Anderson-Darling (tabela 16).

Tabela 16 - Teste de normalidade de Anderson-Darling

Diferença	FPS	Valor_P	Conclusão*
2 mg/cm ² e 1,5 mg/cm ²	15	0,143	Não rejeita a hipótese**
2 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	15	0,010	Rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	15	0,067	Não rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	15	0,025	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	15	0,071	Não rejeita a hipótese
1 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	15	0,047	Rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 1,5 mg/cm ²	30	0,017	Rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	30	0,206	Não rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	30	0,010	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	30	0,841	Não rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	30	0,766	Não rejeita a hipótese
1 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	30	0,402	Não rejeita a hipótese

* Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Os dados possuem distribuição Normal.

Como ocorreram cinco (5) comparações em que a hipótese de normalidade foi rejeitada e mais duas (2) em que o valor p está muito próximo da região de rejeição, decidimos utilizar o Teste de Wilcoxon para dados pareados.

O Teste de Wilcoxon foi utilizado por ser um teste não paramétrico que não assume normalidade. A utilização de um teste pareado foi necessária devido à dependência entre as variáveis, ou seja, todas as quantidades foram avaliadas em um mesmo voluntário.

5.3.1 – COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES DE FPS PARA AS DIFERENTES QUANTIDADES APLICADAS – GRUPO I (FPS 15)

O gráfico 07 apresenta o *boxplot* por quantidade para o grupo I, que aplicou o protetor solar com FPS 15:

Gráfico 07 – *Boxplot* dos valores do FPSi em relação a quantidade aplicada – Grupo I

Conforme esperado, observamos que, com a redução da quantidade aplicada, o valor do FPSi diminuiu. Para a aplicação de 2 mg/cm² notamos que mais de 75% dos voluntários tiveram um valor de FPSi maior que 15, para as demais aplicações os valores de FPSi foram menores que 15. Observamos a presença de dois valores extremos (*outliers*) para a quantidade de 1,5 mg/cm². Verificaremos nas análises posteriores se esses valores estão influenciando nos resultados.

Na tabela 17, avaliamos se houve diferença entre as médias dos valores de FPSi das diferentes quantidade aplicadas, para o grupo que utilizou o protetor solar FPS 15, através do Teste de Wilcoxon:

Tabela 17 – Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – Grupo I (FPS 15)

Diferença	Valor_P	Conclusão*
2 mg/cm ² e 1,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese**
2 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese

* Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias.

O resultado mostrou que, para o produto com FPS 15, existem diferenças estatisticamente significantes entre as médias dos valores de FPSi de todas as quantidades avaliadas. Os valores extremos encontrados no *boxplot* não interferiram nos resultados.

5.3.2 – COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES DE FPS PARA AS DIFERENTES QUANTIDADES APLICADAS – GRUPO II (FPS 30)

O gráfico 08, abaixo, apresenta o *boxplot* por quantidade para o grupo II, que utilizou o protetor solar com FPS 30:

Gráfico 08 - – *Boxplot* dos valores do FPSi em relação a quantidade aplicada – Grupo II

Verificamos que, para o produto de FPS 30, assim como ocorrido para o de FPS 15, com a redução da quantidade aplicada o valor de FPSi diminuiu. Para a aplicação de 2 mg/cm² notamos que mais de 50% dos voluntários tiveram um valor de FPSi maior que 30. Para as demais aplicações os valores de FPSi foram menores que 30.

A seguir analisamos se houve diferença entre as médias dos valores de FPSi nas diferentes quantidades aplicadas, para o grupo que utilizou o protetor solar FPS 30 (tabela 18):

Tabela 18 – Comparação entre os valores de FPS para as diferentes quantidades aplicadas – Grupo II (FPS 30)

Diferença	Valor_P	Conclusão*
2 mg/cm ² e 1,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese**
2 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
2 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 1 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1,5 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese
1 mg/cm ² e 0,5 mg/cm ²	<0,001	Rejeita a hipótese

* Nível de Significância: 5%

** Hipótese: Não há diferença entre as médias.

O Teste de Wilcoxon mostrou que, para o produto FPS 30, também existem diferenças estatisticamente significantes entre as médias dos valores de FPSi em todas as quantidades avaliadas.

5.3.3 – TESTE DE REGRESSÃO LINEAR

Para verificar se existe relação linear entre a variável dependente FPSi e as variáveis independentes FPS (rótulo), a quantidade aplicada, o fototipo e a idade, ajustamos um modelo de regressão linear múltipla.

A tabela 19 apresenta o ajuste do modelo de regressão linear múltipla.

Tabela 19 – Teste de regressão linear do FPSi para as variáveis independentes FPS, quantidade aplicada, fototipo e idade

Variáveis Dependentes	Coeficiente	Erro Padrão	Estatística t	Valor_P
Intercepto	-10,276	1,717	-5,99	<0,001
FPS (rótulo)	0,445	0,038	11,71	<0,001
Quantidade aplicada	11,318	0,496	22,80	<0,001
Fototipo	0,0923	0,490	0,19	0,851
Idade	-0,008	0,026	-0,30	0,763

R^2 -ajustado = 80,6%

Verificamos que o fototipo e a idade não exerceram influência estatisticamente significativa no FPSi ($p > 0,05$), portanto ajustamos um novo modelo de regressão linear múltipla desconsiderando essas variáveis e aplicamos o teste de linearidade, apresentado na tabela 20:

Tabela 20 – Teste de regressão linear do FPSi para as variáveis independentes FPS e quantidade aplicada

Variáveis Dependentes	Coeficiente	Erro Padrão	Estatística t	Valor_P
Intercepto	-10,398	1,068	-9,73	<0,001
FPS	0,447	0,037	12,17	<0,001
Quantidade	11,318	0,493	22,94	<0,001

R^2 -ajustado = 80,9%

Teste de linearidade Valor_P = <0,001

Apesar de produzir um R^2 -ajustado alto (80,9%) e coeficientes significativos, a hipótese de linearidade foi rejeitada, pois identificamos pela análise de resíduos, que o modelo violou as suposições de independência e igualdade de variância (homocedasticidade).

Além disso, verificamos que a presença do intercepto, necessária para melhor ajuste da reta, produziria um efeito não desejado. Pelo modelo ajustado, quando o produto não fosse aplicado (quantidade = 0), o FPS encontrado seria diferente de um (1), o que não está de acordo com a realidade, pois sabemos que quando o protetor solar não é aplicado, a DEM da pele protegida deve ser igual à DEM da pele não protegida e, portanto, o FPS deve ser obrigatoriamente igual a um (1).

O gráfico 09 apresenta como ficaria o ajuste do modelo de regressão linear, destacando a evidência de que a quantidade aplicada com valor zero deveria produzir um ajuste da linha para o valor um (1), o que não ocorre com o modelo proposto.

Gráfico 09 – Ajuste do modelo de regressão linear proposto

Desta forma, pelos motivos acima expostos, decidimos ajustar um modelo logarítmico.

5.3.4 – REGRESSÃO LOGARÍTMICA

O ajuste do modelo de regressão do logaritmo natural do FPS ($\ln(\text{FPS}_i)$) pelas variáveis independentes FPS (rótulo), quantidade aplicada, fototipo e idade, apresentou os coeficientes apresentados na tabela 21:

Tabela 21 – Teste de regressão logarítmica do FPS_i para as variáveis independentes FPS, quantidade aplicada, fototipo e idade

Variáveis Dependentes	Coeficiente	Erro Padrão	Estatística t	Valor_P
Intercepto	0,67747	0,08832	7,67	<0,001
FPS	0,03227	0,00196	16,50	<0,001
Quantidade	0,85403	0,02554	33,45	<0,001
Fototipo	0,00815	0,02518	0,32	0,746
Idade	-0,00061	0,00136	-0,44	0,657

R^2 -ajustado = 89,8%

A partir da tabela acima, verificamos que o fototipo e a idade não exerceram influência estatisticamente significativa no FPS_i ($p > 0,05$) e, por isso, podemos ajustar um novo modelo retirando essas variáveis. Apesar de ser significativa, iremos retirar o intercepto do modelo para que este reflita o efeito esperado, de que com a ausência de aplicação do protetor solar, o valor do FPS esperado seria um (1) e não zero (0)

Assim, para a equação matemática $\ln(\text{FPS}_i) = \text{Qtd}$, teremos:

$$\ln(1) = 0$$

O ajuste do modelo de regressão do logaritmo natural de FPSi pelas variáveis independentes FPS e quantidade aplicada, apresentou os coeficientes apresentados na tabela 22

Tabela 22 – Teste de regressão logarítmica do FPSi para as variáveis independentes FPS e quantidade aplicada

Variáveis Dependentes	Coeficiente	Erro Padrão	Estatística t	Valor_P
FPS	0,0503	0,00167	30,23	<0,001
Quantidade	1,0329	0,02885	35,81	<0,001

R^2 -ajustado = 99,0%

A partir da tabela acima apresentada, verificamos que as duas variáveis dependentes (FPS e Quantidade) apresentam coeficiente estatisticamente significativo, explicando totalmente a variabilidade da variável resposta: $R^2 = 99\%$.

Verificamos através do gráfico de normalidade de resíduos (gráfico 10) se não há violação da suposição de normalidade:

Gráfico 10 – Normalidade de resíduos para o modelo logarítmico

Observamos no gráfico uma ótima aderência dos pontos a reta, indicando que não podemos rejeitar a hipótese de normalidade dos resíduos.

Portanto, provamos que existe relação exponencial entre o FPS do protetor solar, a quantidade aplicada e o FPSi e podemos utilizar a equação abaixo, para estimar o FPSi a partir do FPS e da quantidade (Qtd):

$$\text{FPSi} = e^{0,0503\text{FPS} + 1,0329\text{Qtd}}$$

Onde:

FPSi = Valor do FPS esperado para um individuo

FPS = Valor do FPS de rótulo do produto

Qtd = Quantidade de aplicação do produto pelo indivíduo

O gráfico 11 apresenta o modelo de regressão logarítmica do FPS em função da quantidade estimada de fotoprotetor aplicado, para os produtos com FPS 15 e FPS 30.

Gráfico 11 – Modelo de ajuste exponencial para determinação do FPS esperado em função da quantidade aplicada de produto, para dois diferentes protetores solares, com FPS 15 e FPS 30

A tabela 23 apresenta o resumo dos valores de FPSi esperados de acordo com o FPS e a quantidade aplicada para o modelo linear e exponencial e seus respectivos intervalos de confiança

Tabela 23 – Relação entre FPS e quantidade aplicada: valor encontrado versus valor estimado pelos modelos linear e exponencial

FPS de rótulo	Quantidade aplicada de fotoprotetor (mg cm ⁻²)	0.5	1	1.5	2
15	Valor encontrado*	5.1 (4,67-5,52)	7.23 (6,65-7,81)	11.87 (11,06-12,68)	17.65 (16,39-18,91)
	Valor calculado (modelo linear)**	1.97 (0,91-3,03)	7.63 (6,82-8,44)	13.29 (12,48-14,10)	18.95 (17,89-20,01)
	Valor calculado (modelo exponencial)***	3.56 (3,46-3,67)	5.97 (5,81-6,17)	10.01 (9,58-10,49)	16.78 (15,64-18,17)
30	Valor encontrado*	7.96 (7,18-8,74)	13.06 (11,89-14,24)	17.57 (16,19-18,96)	30.08 (27,67-32,51)
	Valor calculado (modelo linear)**	8.68 (7,62-9,75)	14.34 (13,53-15,15)	20 (19,19-20,81)	25.66 (24,60-26,72)
	Valor calculado (modelo exponencial)***	7.58 (7,03-8,17)	12.70 (12,06-13,46)	21.29 (20,29-22,42)	35.69 (33,78-37,71)

* Valores encontrados no estudo (IC95)

** Valor estimado pelo modelo linear: FPSi (IC 95) = (0.447*FPS (rótulo) + 11.318*Qtd) – 10,398

*** Valor estimado pelo modelo exponencial = FPSi (IC 95) = $e^{0.0503*FPS \text{ (rótulo)} + 1.0329*Qtd}$

Verificamos na tabela que, para que o valor do FPSi fique próximo ao valor do FPS especificado no rótulo, é necessário a aplicação de 2 mg/cm², essa afirmação é válida para produtos com FPS rotulado em 15 e 30.

Abaixo temos o gráfico de dispersão do FPSi pela quantidade aplicada de produto com a reta da regressão linear e a curva do ajuste exponencial para cada FPS de rótulo (gráfico 12).

Gráfico 12 – Ajuste da reta do modelo linear e curva do modelo exponencial do valor do FPSi esperado em relação à quantidade aplicada, para os dois produtos avaliados

Os gráficos 13 e 14 apresentam os resultados do FPS esperado, pelos modelos linear e exponencial, em comparação aos valores encontrados no estudo, para o protetor solar de FPS 15 e para o protetor solar de FPS 30, respectivamente.

Gráfico 13 – Comparação entre os valores obtidos nas diferentes quantidades aplicadas, entre o modelo linear e exponencial em relação aos valores efetivamente encontrados – Grupo I (FPS 15)

Gráfico 14 – Comparação entre os valores obtidos nas diferentes quantidades aplicadas, entre o modelo linear e exponencial em relação aos valores efetivamente encontrados – Grupo II (FPS 30)

Conforme já havíamos comprovado pelo teste de linearidade e pelos valores de R^2 -ajustado de cada modelo, verificamos também graficamente que o modelo exponencial se ajusta melhor às observações que o modelo de regressão linear.

6 Discussão

Os protetores solares, idealizados no início do século passado para oferecer proteção contra a queimadura solar, tornaram-se populares a partir da década de 70, com seu uso associado a indivíduos de pele clara em atividades recreacionais.

Nesse contexto foi regulamentado pela agência regulatória Norte-Americana *Food and Drug Administration* (FDA) ³², em 1978, o Fator de Proteção Solar (FPS) como medida para avaliação de eficácia dos protetores solares contra a queimadura solar.

Para atender à necessidade de padronização, o FDA e outras agências regulatórias internacionais desenvolveram procedimentos metodológicos detalhados de realização do estudo para determinação do FPS. Dentre esses critérios, a quantidade de produto aplicado no estudo foi estabelecida em 2 mg/cm².

Diferentes estudos ^{11,12,13,14,15,16}, entretanto, demonstraram que os usuários aplicam quantidades muito inferiores quando realizam suas atividades de rotina ou lazer.

O impacto da quantidade aplicada no valor do FPS atingido tem sido objeto de discussão em diferentes publicações^{11,13,17,18}. Até o presente momento, entretanto, não há relatos de realização de um estudo avaliando o

impacto da quantidade aplicada na determinação do FPS, seguindo-se estritamente o método proposto pelo FDA.

O presente estudo teve por objetivo realizar esta avaliação, utilizando-se, para tal, dois diferentes fotoprotetores de FPS 15 e 30, respectivamente.

Os dados obtidos serão analisados de forma a compará-los com estudos semelhantes publicados na literatura internacional

6.1 – PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados quarenta (40) indivíduos, selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no método FDA e descritos no item 4.1.

Por se tratar de amostra limitada e restrita a critérios limitados, não pode ser considerada como representativa de nenhuma população específica.

6.1.1 – SEXO

Os resultados mostram que houve um predomínio do sexo feminino em relação ao masculino, nos dois grupos, de forma equitativa entre os grupos (18 mulheres e 02 homens em cada grupo). Esta desproporção também foi observada no estudo de Farschou e Wulf¹⁷, onde os autores avaliaram dezesseis (16) mulheres e três (03) homens. A provável justificativa

para esta desproporção está no fato de que as mulheres são mais receptivas a participar de estudos deste perfil do que os homens.

Não há nenhuma evidência, inclusive na descrição dos métodos internacionais, de que exista interferência do sexo nos estudos para determinação de FPS.

6.1.2 – IDADE

A Idade média dos voluntários deste estudo foi de 30,12 anos, com os dois grupos apresentando médias de idade parecidas (32,15 anos para o grupo I e 28,1 anos para o grupo II).

Não existem, nos trabalhos publicados ou nos métodos de referência, citações acerca da idade dos voluntários e sua influência nos resultados encontrados.

Os testes estatísticos para ajuste de um modelo de regressão linear e logarítmica mostraram que a idade não exerceu influência na determinação do valor do FPS ($p > 0,05$), assim, entendemos que a variação da idade não deve ser considerada fator relevante na análise dos dados.

6.1.3 – FOTOTIPO

Somente voluntários de pele clara foram selecionados, com fototipos I, II e III, segundo classificação de Fitzpatrick modificada e apresentada no método FDA 99¹⁹ (ver tabela 4). A justificativa para a utilização somente de

indivíduos de pele mais clara é porque são os únicos capazes de produzir um eritema nítido e de bordas definidas, necessário para determinação da DEM⁴⁷.

Ao analisarmos os resultados (gráfico 04), observamos que a distribuição entre os fototipos é mais regular no grupo II (FPS 30) do que no grupo I (FPS 15), este último apresentando predomínio de voluntários de fototipo III. Quando avaliamos a amostra completa de voluntários, percebemos uma distribuição uniforme entre os três fototipos (gráfico 05).

Distribuição diferente foi encontrada no estudo de Farschou e Wulf¹⁷, com 50% dos voluntários de fototipo III, 45% de fototipo II e 5% de fototipo I.

Trabalho anterior⁷⁴ mostra que há relação entre o fototipo do voluntário e o resultado do FPS, com voluntários de maior fototipo (mais morenos) apresentando valores de FPS individuais superiores, em decorrência de maior resistência para promoção de eritema.

Por ser uma amostra de distribuição homogênea entre os fototipos e como o objetivo primário do estudo foi avaliar as diferenças do valor encontrado do FPS em distintas quantidades aplicadas, dentro do mesmo grupo de voluntários, o impacto do fototipo na interpretação dos resultados deve ser pequeno. Esta hipótese foi comprovada nos testes de regressão linear e logarítmica, que mostraram que o fototipo não é variável relevante na determinação do FPS ($p > 0,05$), ao menos dentro desta amostra estudada.

6.1.4 – DOSE ERITEMATOSA MÍNIMA INDIVIDUAL (DEMi)

A Dose Eritematosa Mínima individual (DEMi), necessária para a realização do estudo, é calculada antes de seu início efetivo e serve como referência para as doses a serem aplicadas na pele protegida e na pele não protegida.

Definida de forma mais clara pelo FDA em 1999, em sua monografia utilizada como referência para este estudo¹⁹, a DEMi é uma medida da susceptibilidade individual para produção de eritema após a exposição ao sol ou à irradiação de um simulador solar.

Baseado no conceito de que os indivíduos respondem à radiação solar de formas diferentes, com produção variável de eritema, Fitzpatrick^{35,36,47} desenvolveu sua tabela de classificação de fototipos, determinada através da resposta eritematogênica individual, avaliada de forma qualitativa e não quantitativa.

Para previsão de dose a ser oferecida pelo equipamento, classificamos previamente os indivíduos conforme seus fototipos¹⁹ e, com base na tabela de referência³⁶, utilizamos valores teóricos para a dose mediana dos cinco pontos (DEM teórica).

Assim, seria esperado que os resultados da DEM obtidos no estudo (DEM real) fossem iguais ou próximos ao previsto na tabela de referência (DEM prevista). Entretanto, conforme demonstrado pelo teste de comparação de médias t-student (tabela 12), verificamos que as diferenças

entre a DEM prevista e real foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$), com a média da DEM real superior à prevista.

Demonstramos, desta forma, que os voluntários apresentaram uma resposta eritematogênica maior do que a prevista ou, em outras palavras, precisaram de uma maior quantidade de energia para a produção de eritema do que suporia sua classificação de fototipo, baseado na Classificação de Fitzpatrick e utilizada pelo FDA¹⁹.

Os dados encontrados estão de acordo com os descritos na literatura. Wee e colaboradores³⁸ observaram que os indivíduos de origem asiática avaliados apresentaram valores de DEM superiores aos esperados pela classificação de Fitzpatrick, enquanto Sanclemente e colaboradores³⁹ verificaram que a classificação de Fitzpatrick não apresentava boa correlação com a resposta eritematogênica (DEM) dos 911 estudantes de origem hispânica avaliados.

O objetivo do presente estudo não foi a avaliação da resposta eritematogênica da população e a amostra avaliada não foi representativa da população local ou brasileira. Assim, os dados encontrados no estudo não podem ser extrapolados para a população geral.

Novos estudos, com amostras representativas da população, devem ser realizados a fim de verificar a relação entre a classificação de fototipos de Fitzpatrick e a resposta eritematogênica (DEM) da população brasileira.

6.2 – O FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR DE ACORDO COM A QUANTIDADE APLICADA DOS FOTOPROTETORES

6.2.1 – ACEITAÇÃO DOS DADOS

Respeitando-se as etapas exigidas pelo método FDA de referência¹⁹, obtivemos os valores de DEM da pele não protegida (DEM_{pnp}) e da pele protegida (DEM_{pp}) nas diferentes quantidades aplicadas e para ambos os grupos.

Para aceitação dos dados individuais, os critérios estabelecidos foram respeitados, havendo em cada área, dentro dos sete pontos (ou cinco para a área de pele não protegida), pelo menos um dos pontos com eritema e um dos pontos sem eritema, condição necessária para afirmarmos que o ponto determinado como Dose Eritematosa Mínima foi o primeiro ponto com presença de eritema.

Com estes valores pudemos calcular o FPS individual de cada voluntário e para cada área e o FPS médio das amostras, assim como o desvio-padrão e o Intervalo de Confiança 95%.

Outro critério para aceitação dos resultados, verificado neste estudo, foi a determinação do valor do FPS médio do protetor solar padrão. Como podemos perceber, o valor encontrado (4,72 para o grupo I e 4,49 para o grupo II) encontra-se dentro da faixa estabelecida pelo método ($4,47 \pm 1,279$).

Podemos afirmar, desta forma, que o estudo atendeu aos critérios de aceitação dos dados e, portanto, são considerados confiáveis.

6.2.2 – O VALOR DO FPS FINAL

Os resultados obtidos na quantidade aplicada de 2 mg/cm² são os valores considerados válidos para efeito de rotulagem dos protetores solares, conforme estabelece a monografia FDA 99¹⁹ (Estados Unidos da América) e a legislação brasileira, através da Resolução ANVISA RDC 237 / 2002⁵¹ (Brasil). Assim, podemos comparar os resultados deste estudo com os declarados no rótulo do produto.

Na quantidade de 2 mg/cm², observamos que o resultado do FPS final do grupo I (FPS 15) foi de dezesseis (16), ou seja, variação 6,66% superior em relação ao do rótulo. Para o grupo II (FPS 30), o resultado final foi de FPS vinte e sete (27), 10% inferior ao do rótulo.

Não existem trabalhos publicados na literatura para avaliar a reprodutibilidade do método FDA. O único dado encontrado refere-se à validação inter-laboratorial realizada pelo grupo de trabalho da COLIPA em 1992⁶⁷. Neste estudo, os avaliadores observaram uma variação de 18 a 37% entre os seis diferentes centros de estudo, dependendo do produto avaliado, conforme discutido no item 4.4.

A variação encontrada neste estudo (6,66% e 10%) é, portanto, inferior ao observado na validação.

A justificativa apresentada por Diffey e Stokes¹⁰ para esta variação está na própria natureza do estudo, baseado em um parâmetro biológico (eritema) e passível, portanto, de uma grande variabilidade interpessoal,

além da interferência da fonte emissora de luz e, de forma mais importante, da quantidade de produto e a forma de aplicação do protetor na área teste.

6.2.3 – INTERVALO DE CONFIANÇA ENCONTRADO NAS DIFERENTES QUANTIDADES APLICADAS

O Intervalo de Confiança em 95% (IC95) representa a variação dos resultados em torno da média. Seu menor valor significa que os resultados obtidos entre os voluntários da amostra se aproximam entre si, com menor dispersão e, portanto, maior confiabilidade.

O gráfico 15 apresenta o percentual de variação do IC95 em relação ao valor do FPS, nas diferentes quantidades aplicadas.

Gráfico 15 – Variação percentual do Intervalo de Confiança 95% do FPS em relação a quantidade aplicada, nos grupos I e II

Ao analisarmos os resultados, percebemos que os valores com maior variação foram encontrados no grupo II, usuários de protetor solar de maior FPS. Verificamos ainda que houve uma discreta redução da variação conforme ocorre um aumento da quantidade aplicada do produto, para ambos os grupos e de forma semelhante entre eles.

Os resultados obtidos, principalmente no grupo II (FPS 30), são semelhantes aos encontrados por Bimczok e colaboradores¹⁸, com valores próximos a 10% para a quantidade de 0,5 mg/cm² aplicada e próximo a 8% para a quantidade aplicada de 2 mg/cm².

Estes resultados confirmam também as observações feitas pelo grupo de trabalho organizado pela COLIPA em 1992⁶⁷ e pelas observações de Brown e Diffey¹⁰, acerca da necessidade de utilização de uma quantidade mínima de 2 mg/cm² para realização do estudo para determinação de FPS, afim de obter resultados com maior confiabilidade.

A explicação proposta pelos autores¹⁰ refere-se à irregularidade observada na superfície cutânea e a necessidade de formação de um filme homogêneo. Com a utilização de quantidades reduzidas, o protetor solar tende a se acumular nos sulcos e não realizar uma cobertura homogênea em toda a área. O volume previsto para oferecer um filme mínimo de 1 mm de espessura acima do topo das irregularidades epidérmica, ainda segundo Brown e Diffey¹⁰, seria de 2 mg/cm², justificando essa quantidade ser a recomendada na realização do estudo para determinação do FPS, conforme discutido no item 4.6.

Mesmo sendo considerada irreal, se comparada à quantidade aplicada pelos usuários nas condições rotineiras^{11,12,13,14,15,16}, a quantidade de 2 mg/cm² oferece maior reprodutibilidade do método, condição essencial para sua aceitação.

6.2.4 – O VALOR DO FPS ENCONTRADO NAS DIFERENTES QUANTIDADES APLICADAS

Observamos, pelos resultados encontrados, que há uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) do valor do FPS na medida em que o protetor é aplicado em quantidades menores, em ambos os grupos estudados.

Esse dado era esperado e está de acordo com os resultados observados em estudos publicados na literatura^{11,17,18}, cujos resultados serão comparados nos próximos parágrafos.

Numa segunda etapa da análise dos resultados, verificamos qual o melhor modelo de ajuste dos dados obtidos, a fim de produzir uma relação matemática entre a quantidade aplicada e o valor estimado de FPS.

Em um primeiro momento, procuramos identificar se haveria uma relação linear entre a quantidade aplicada e o valor do FPS, no entanto, apesar de um R^2 elevado (80,9%), o modelo linear não atendeu as expectativas de independência e de igualdade de variância, necessárias para uma boa aceitação do modelo. Outro dado relevante para justificar a rejeição do modelo linear proposto foi apresentado no gráfico 09 e mostra

que, por este modelo, ao aplicar o protetor solar FPS 15 na quantidade de $0,33 \text{ mg/cm}^2$ teríamos um FPS equivalente a zero e, ao não aplicar o protetor solar (quantidade = 0), o valor do FPS seria negativo (-3,69). Ambas as condições são inaceitáveis do ponto de vista prático, pela simples justificativa de que o menor FPS possível seria um (1), valor esse que nesse modelo seria atingido quando o produto fosse aplicado numa quantidade de $0,415 \text{ mg/cm}^2$. Sabemos que, ao não aplicar um protetor solar, os valores da DEM da pele não protegida e protegida devem ser muito próximos e, portanto, o FPS deve ter um valor próximo de um (1). Como não seria possível eliminar o intercepto, pois levaria a uma piora do ajuste (R^2), optamos por abandonar o modelo linear e desenvolver um modelo de relação logarítmica.

No modelo logarítmico, eliminamos a presença do intercepto exatamente para não ter a interferência observada no modelo linear e atender a uma evidência lógica do método (Qtd=0; FPS=1). Os resultados mostraram um elevado ajuste dos pontos na curva ($R^2 = 99\%$) e os princípios de normalidade dos resíduos foram atendidos.

Conseguimos, desta forma, demonstrar uma relação exponencial entre a quantidade aplicada e o valor do FPS, além de desenvolver uma equação matemática capaz de estimar o valor esperado do FPS de um protetor solar baseado na quantidade aplicada e no FPS de rótulo do produto. O resultado deste estudo foi inédito na literatura, pois os demais estudos não conseguiram produzir um modelo matemático que aceitasse as duas variáveis (quantidade aplicada e valor de FPS de rótulo).

6.2.5 – COMPARAÇÃO DO MODELO PROPOSTO COM OS MODELOS TEÓRICOS DE LITERATURA

O primeiro autor a discutir o impacto da quantidade aplicada no valor do FPS foi O'Neill, em 1983. O autor baseou-se nos princípios da lei de Beer-Lambert e no modelo para determinação de FPS *in vitro* proposto por Sayre e colaboradores⁶⁹, calculado através de medidas espectrofotométricas, para propor um modelo geométrico que buscava justificar as diferenças dos resultados encontrados nos estudos para determinação do FPS *in vivo*, em comparação aos supostos pela lei de *Beer Lambert*. Brown e Diffey¹⁰ em 1986 e Wulf e colaboradores⁷³ em 1997, seguiram o mesmo racional, procurando desenvolver modelos matemáticos teóricos para explicar o impacto da quantidade aplicada e da formação de filme irregular na determinação do valor do FPS.

Segundo o modelo proposto por Wulf, podemos prever o efeito da redução da quantidade aplicada do protetor solar com base em um modelo matemático, cujo resultado mostra uma drástica redução do FPS em quantidades inferiores a 2 mg/cm².

No outro extremo, um modelo linear perfeito¹⁷ deveria cumprir três premissas:

- 1 - O valor do FPS esperado para um produto aplicado na quantidade zero (0) seria equivalente a um (1)
- 2 - O valor do FPS esperado para um produto aplicado na quantidade de 2 mg/cm² seria o valor de FPS de rótulo do produto

3 - A redução do valor do FPS esperado entre estes pontos seria proporcional à redução da quantidade aplicada, assim, a redução da quantidade aplicada pela metade produziria a redução do FPS pela metade também.

Se comparado aos resultados encontrados no presente estudo, percebemos que, apesar da relação exponencial, nossos resultados são diferentes das previsões feitas pelos modelos teóricos. Os gráficos 16 e 17 comparam, para os produtos com FPS 15 e com FPS 30, o modelo exponencial proposto neste estudo com o modelo teórico de relação exponencial, proposto por Wulf⁷³ com base na Lei de *Beer Lambert*, e o modelo linear ideal, apresentado por Faurschou e Wulf¹⁷.

* Modelo teórico linear – $FPS_{esperado} = (1 + (FPS_{rótulo} - 1)/L) \cdot Qtd$

** Modelo proposto – $FPS_{esperado} = e^{0.0503 \cdot FPS_{(rótulo)} + 1.0329 \cdot Qtd}$

*** Modelo teórico exponencial - $FPS_{esperado} = (FPS_{rótulo})^{Qtd/L}$

Onde:

L = Quantidade ideal de aplicação (2 mg/cm²)

Qtd = Quantidade aplicada em condições reais

Gráfico 16 – Comparação entre os modelos teóricos, linear e exponencial, e o modelo proposto no estudo para produto com FPS 15

* Modelo teórico linear – $\text{FPS}_{\text{esperado}} = (1 + (\text{FPS}_{\text{rótulo}} - 1)/L) \cdot \text{Qtd}$

** Modelo proposto – $\text{FPS}_{\text{esperado}} = e^{0.0503 \cdot \text{FPS}(\text{rótulo}) + 1.0329 \cdot \text{Qtd}}$

*** Modelo teórico exponencial - $\text{FPS}_{\text{esperado}} = (\text{FPS}_{\text{rótulo}})^{\text{Qtd}/L}$

Onde:

L = Quantidade ideal de aplicação (2 mg/cm²)

Qtd = Quantidade aplicada em condições reais

Gráfico 17 – Comparação entre os modelos teóricos, linear e exponencial, e o modelo proposto no estudo para produto com FPS 30

Como podemos perceber nos gráficos acima apresentados, o modelo proposto neste estudo se situa numa faixa intermediária entre o modelo linear e exponencial teórico, com maior proximidade do modelo linear. Percebemos também que com o aumento do valor do FPS (de quinze para trinta), há aproximação maior ainda do modelo linear e maior distanciamento do modelo exponencial.

A explicação para o fato da Lei de Beer Lambert não ser válida para a determinação do FPS *in vivo* já havia sido apresentada por Brown e Diffey¹⁰ em 1986 e por Stokes e Diffey⁹ em 1997. Assumindo que a pele fosse

perfeitamente plana e não absorvente e o fotoprotetor uma substância completamente absorvente e não refletiva, seria de se esperar uma redução logarítmica do valor do FPS, diretamente proporcional a redução da quantidade aplicada.

Evidentemente este não é o caso:

- O fotoprotetor exibe uma capacidade absorvedora e também uma capacidade refletiva, o que produz uma distorção na lei de *Beer-Lambert*
- A pele absorve parcialmente o protetor solar, produzindo também uma interferência não prevista pela lei de *Beer-Lambert*
- A superfície cutânea não é plana e o protetor solar tende a se acumular nos sulcos, deixando as cristas epidérmicas desprotegidas. Pode ser estimado que o volume necessário¹⁰ para cobrir todos os sulcos de uma área de 1 cm² varie entre 1 a 2 µl. Assim, para valores abaixo desta quantidade, as cristas epidérmicas estão desprotegidas e recebem a radiação ultravioleta livremente, independente da quantidade aplicada, enquanto a área presente entre os sulcos e o topo sofre uma redução proporcional, conforme a redução da quantidade aplicada (figuras 17, 18 e 19).

Figura 17 – Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor próximo a 2 mg/cm^2

Figura 18 – Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor próximo a 1 mg/cm^2

Figura 19 – Penetração da Radiação Ultravioleta com quantidade de fotoprotetor abaixo de 1 mg/cm^2

Demonstramos, desta forma, e em acordo com outros trabalhos publicados^{11,17,18}, que os modelos teóricos propostos para a estimativa do FPS *in vitro* não são aplicáveis quando os resultados são obtidos por estudos *in vivo* para determinação do FPS.

6.2.6– COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS COM DEMAIS ESTUDOS REALIZADOS *IN VIVO*

Quando analisamos estudos que avaliam a relação entre a quantidade aplicada de fotoprotetores e o FPS, realizados por métodos *in vivo*, a literatura mostra resultados conflitantes.

Stenberg e Larko¹¹ foram os primeiros a realizarem esta avaliação *in vivo*. Os autores observaram uma redução de 52% para um produto de FPS 4 e 48% para um produto de FPS 5, quando aplicados a 1 mg/cm^2 . Os

resultados poderiam indicar que a queda do valor do FPS seria proporcional à redução da quantidade aplicado, em um modelo linear simples, diferente do observado no presente estudo.

O estudo, entretanto, não foi realizado de acordo com os métodos padronizados para determinação de FPS existentes à época (FDA 1978 e DIN 1985). Além disso, ao utilizar somente produtos de baixo FPS, os resultados apresentam uma distorção importante se comparado aos demais estudos realizados com produtos de FPS maiores.

Posteriormente, Gottlieb e colaboradores¹³ apresentaram resultados distintos, sem efetiva redução do valor do FPS de quatro dos cinco produtos avaliados, quando aplicados nas quantidades de 1,3 mg/cm² e 1 mg/cm² e apresentando redução de cerca de 50% somente em um dos produtos, aquele de maior FPS de rótulo (FPS 29), quando aplicado na quantidade de 1 mg/cm². O estudo também não foi realizado segundo método padronizado e utilizando-se somente quatro (4) voluntários por produto, número reduzido para comparação com os demais estudos.

Mais recentemente, Faurschou e Wulf¹⁷ realizaram estudo também com um protetor de baixo FPS (FPS 4), em quantidades que variaram de 4 mg/cm² a 0,5 mg/cm². Os autores conseguiram demonstrar uma relação exponencial entre a quantidade aplicada e o FPS encontrado. Como o autor não introduziu o valor do FPS de rótulo como variável dependente, a equação proposta só poderia ser aplicada a produtos de mesmo valor de FPS.

Além disso, a utilização de um fotoprotetor de baixo FPS (FPS 4) e de uma fonte emissora de luz com espectro de emissão muito distinto dos simuladores solares para estudos de fotoproteção (Lâmpada de UVB de banda larga, utilizada para realização de fototerapia) são diferenças importantes entre o trabalho de Farschou e Wulf e o presente estudo, o que os tornam de difícil comparação.

Desta forma, apesar de ambos os estudos verificarem uma relação exponencial, os modelos propostos não podem ser comparados.

Bimczok e colaboradores¹⁸ realizaram estudo segundo o Método internacional para determinação de FPS⁶⁸, com três (3) protetores solares de FPS 20 a 25. Os autores conseguiram desenvolver modelos de ajuste linear para os três produtos.

Diferentemente do modelo desenvolvido em nosso estudo, e da mesma forma que Farschou e Wulf, Bimczok e colaboradores não introduziram o valor do FPS do rótulo como variável dependente e, desta forma, as equações para estimativa do valor do FPS em relação à quantidade aplicada foram desenvolvidas para cada um dos três produtos avaliados só podem ser aplicadas para protetores solares com o mesmo FPS estudado pelos autores.

Para efeito comparativo, entretanto, apresentamos no gráfico 18 uma comparação entre o modelo proposto por Bimczok e colaboradores para um dos três produtos estudados (Modelo A = FPS 20) e o modelo proposto no presente estudo, para um hipotético produto de mesmo FPS (FPS 20).

Gráfico 18 – Comparação entre o modelo exponencial proposto e o apresentado por Bimczok e colaboradores (Modelo A = FPS 20)

Conforme observamos, apesar de um ajuste exponencial, a comparação dos resultados observados entre o modelo apresentado e o modelo linear proposto por Bimczok e colaboradores se aproximam em valores absolutos.

Os resultados encontrados nesse estudo ajudam a explicar porque os usuários podem experimentar inadequada proteção ao sol (particularmente queimaduras), mesmo utilizando protetores solares de elevado FPS.

Segundo Stokes e Diffey⁹ (1997), na conclusão de seu trabalho, a proteção atingida pelos usuários de protetores solares, em condições reais de uso, é cerca de 20% e 50% do FPS apresentado no rótulo, como resultado da aplicação inadequada.

Se os consumidores não conseguem obter o nível de proteção apresentado no rótulo do produto, duas possibilidades poderiam ser consideradas:

- 1 - Modificar os métodos propostos, para realização do estudo para determinação do Fator de Proteção Solar com a utilização de quantidades menores de produto, na área teste protegida, a fim de se aproximar da quantidade utilizada pelos usuários em condições reais.
- 2 - Estimular os usuários a realizar aplicação de maiores quantidades de produto, para se aproximar da quantidade utilizada para determinação do FPS em laboratório.

Na conclusão de sua publicação, Wulf e colaboradores⁷³ sugerem a modificação dos métodos de determinação de FPS para ajustar a quantidade de protetor solar aplicado no estudo para aquela usada em condições reais: 0,5 mg/cm².

Por outro lado, como já foi demonstrado anteriormente pela força-tarefa da COLIPA, em 1992⁶⁷ e, posteriormente, por Brown e Diffey¹⁰ (1986), Bimczok e colaboradores¹⁸ (2007) e confirmado neste estudo, a quantidade aplicada de 2 mg/cm² nos estudos para determinação do FPS é necessária para atingirmos menor variabilidade e, por consequência, maior confiabilidade dos resultados atingidos.

Assim, conforme preconiza o FDA em sua nova proposta de monografia de protetores solares⁶⁶ (2007), mais importante do que o valor

numérico do FPS de um protetor solar em si, é o nível de proteção que ele oferece e a confiabilidade dos resultados apresentados.

A interpretação do FPS apresentado no rótulo do protetor solar, segundo o FDA, não deve ser em relação ao tempo que o usuário pode ficar a mais em exposição ao sol, como poderia ser a primeira interpretação do valor do FPS, mas sim o nível (faixa) de proteção que ele oferece para evitar os danos actínicos agudos e crônicos, auxiliando médicos e usuários na prescrição e seleção adequada do protetor solar.

A quantidade de 2 mg/cm² é difícil de ser aplicada, na prática, por levar a uma sensação desagradável aos usuários⁷⁵. Desta forma, o FDA recomenda que os usuários sejam estimulados a aplicar quantidades maiores de fotoprotetores quando expostos a atividade ao ar livre, seja em atividades profissionais ou recreacionais.

7 Conclusões

O impacto da quantidade aplicada no nível de eficácia do produto (ou seja, no seu FPS), foi avaliado e discutido na literatura em diferentes publicações.

O presente estudo avaliou, de forma inédita, a interferência da quantidade aplicada de dois protetores solares de diferentes FPS (FPS 15 e FPS 30) na determinação de seus FPS, conforme o método preconizado pelo FDA.

Os resultados obtidos permitem as seguintes conclusões:

- 1 – Observou-se uma significativa redução do valor do FPS atingido pelos protetores solares em estudo, quando os produtos foram aplicado em quantidades inferiores a 2 mg/cm² ($p < 0,001$).
- 2 – A relação entre o valor do FPS esperado e a quantidade aplicada é exponencial para os produtos avaliados ($R^2 = 99\%$)

- 3 – Foi possível desenvolver uma equação matemática, de forma inédita, capaz de estimar o valor do FPS alcançado por um usuário de um protetor solar a partir do valor do FPS do produto (rótulo) e da quantidade aplicada.

$$\text{FPS}_i = e^{0,0503\text{FPS} + 1,0329Q + d}$$

- 4 – Como os estudos para determinação do FPS devem ser realizados com a aplicação do protetor-teste na quantidade de 2 mg/cm², para garantir maior confiabilidade dos resultados, sugere-se promover campanhas afim de orientar consumidores a aplicar quantidades adequadas de protetor solar, mais próximas dos 2 mg/cm² recomendada.

8 Anexos

ANEXO 01: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DA QUANTIDADE APLICADA DE DOIS PROTETORES SOLARES NA DETERMINAÇÃO DE SEUS FATORES DE PROTEÇÃO SOLAR.

2. - PESQUISADOR:

DR. VITOR MANOEL SILVA DOS REIS.

CARGO/FUNÇÃO: .ASSISTENTE DOUTOR INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 27767

UNIDADE DO HCFMUSP: DERMATOLOGIA.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 04 meses..

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar se a quantidade utilizada de protetores solares interfere na sua eficácia em proteger os usuários contra a queimadura solar, indiretamente medida pelo Fator de Proteção Solar (FPS).

Os protetores solares são recomendados para todos os indivíduos com o objetivo de reduzir os efeitos danosos do sol, mais particularmente, o câncer de pele. Entretanto, o uso em quantidade insuficientes dos protetores pode levar à baixa eficácia e, desta forma, não proteger os usuários na forma necessária

Para a realização deste estudo serão convidados 40 voluntários saudáveis, entre 18 e 40 anos e que queiram participar desta pesquisa.

Concordando em participar deste estudo, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser lido e devidamente entendido. Só assim, com a sua concordância, você irá assiná-lo e, posteriormente, será submetido aos procedimentos do estudo.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Você inicialmente será sorteado para um dos dois grupos, cada grupo fará uso de um diferente protetor solar, ambos conhecidos e disponíveis no mercado.

Neste estudo, será aplicado, em quatro diferentes áreas de suas costas, um protetor solar com um Fator de Proteção Solar conhecido. Em cada área ele será aplicado numa quantidade diferente, variando de dois miligramas por centímetro quadrado até meio miligrama por centímetro quadrado. Após a aplicação do protetor, luz ultravioleta (semelhante à luz do sol) será aplicada nas quatro regiões, além de uma aplicação em uma área sem protetor solar. O aparelho a ser utilizado é conhecido por Simulador Solar, pois é capaz de produzir uma luz muito semelhante à luz do sol e já é utilizado para este tipo de estudo em todo o mundo há muitos anos. Após a aplicação da luz você estará dispensado.

No dia seguinte você deverá retornar para leitura do resultado do estudo. A leitura consiste em avaliar se alguma das áreas avaliadas ficou eritematosa (vermelha).

Esta técnica de estudo é utilizada em todo o mundo já há mais de 30 anos, para a avaliação de protetores solares e determinação de seu FPS, valor estampado no rótulo dos produtos.

O produto fornecido já é comercializado há muitos anos e não há nenhuma avaliação sendo realizada acerca de sua segurança ou eficácia.

3. desconfortos e riscos esperados

Algumas áreas onde foi aplicada a luz ultravioleta poderá ocorrer o aparecimento de um leve eritema (vermelhidão), que desaparece espontaneamente após dois a três dias.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Através de sua participação, poderemos avaliar se os usuários de protetores solares não estão sendo pouco protegidos do sol por estarem usando protetores em pouca quantidade. Com base nos resultados deste estudo, poderemos propor que a população seja realmente informada sobre o uso correto dos protetores e dos riscos a que estão sendo expostas pelo uso em pouca quantidade

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não se aplica

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você tem o direito, a qualquer momento, de solicitar informações a respeito do estudo e de seus resultados. Os dados relativos à pesquisa, seu modo de realização, equipamentos, protetores solares em estudo e todos os procedimentos relacionados estão descritos no protocolo de estudo e os resultados estarão todos registrados nas fichas clínicas dos voluntários

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Você pode retirar sua participação a qualquer momento do estudo, comunicando sua desistência ao médico responsável, sem que isso acarrete qualquer consequência negativa a você ou interrupção em seus tratamentos.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Todas as informações obtidas e opiniões declaradas por você serão tratadas de maneira confidencial, sendo que apenas as pessoas diretamente ligadas a este estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa poderão ter acesso às suas informações, sem com isso, violar a confidencialidade. Ao assinar este termo, você estará autorizando as pessoas descritas abaixo a terem acesso às suas informações relacionadas a este estudo.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Caso haja necessidade de atendimento médico adicional, você terá disponibilidade dos serviços médicos oferecidos pelo Hospital da Clínicas da FMUSP, a qualquer momento desejado. Para tanto, contate os médicos responsáveis pela pesquisa nos telefones e endereços descritos abaixo

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Na eventualidade de danos à sua saúde, decorrentes desta pesquisa, você terá o direito de solicitar indenização.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador Responsável; Vitor Manoel Silva dos Resi

Pesquisador Executante: Sérgio Schalka

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155 – 5 andar – bloco 2B

CEP:05403-900- São Paulo - Capital

Telefone: 3069-6398

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 02: Ficha Clínica**IMPACTO DA QUANTIDADE APLICADA DO PROTETOR SOLAR NA
DETERMINAÇÃO DE SEU FPS****FICHA CLÍNICA****I – DADOS PESSOAIS**

Número do Voluntário: _____ Data da Inclusão: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Fototipo (classificação de Fitzpatrick modificada): _____

Grupo: _____ Protetor Solar: _____

II - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Critérios de Inclusão	Sim	Não
Faixa Etária: 18 a 60 anos		
Fototipos I, II ou III (Segundo classificação de Fitzpatrick)		
Pele da Região de teste íntegra		
Concordância em obedecer aos procedimentos de ensaio		
Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		
Critérios de Exclusão	Sim	Não
Gestação, Lactação		
Uso de drogas anti-inflamatórias ou imunossupressora		
Uso de medicação fotossensibilizante tópica ou sistêmica		
Histórico de reações fototóxicas ou fotoalérgicas		
História de sensibilização ou irritação a protetor solar		
Patologias fotoenduzidas, tais como urticária solar, lupus eritematoso, erupção poliforma a luz, herpes simples recidivante		
Presença de dermatoses inflamatórias ativas na região do teste		
Presença de lesões névicas na região do teste		
Antecedente pessoal ou familiar de neoplasia cutânea		
Frequente exposição ao sol ou câmaras de bronzamento		

III – PRÉ-TESTEData: _____ DEMi (mJ/cm²): _____**IV – TESTE**

Data da Aplicação e irradiação: _____ Data da Leitura: _____

ÁREA	DEFINIÇÃO	QUANTIDADE APLICADA (mg)	DEM (mJ/cm ²)
A	Pele Não protegida	0	
B	Protetor solar padrão	100	
C	Protetor teste	100	
D	Protetor teste	75	
E	Protetor teste	50	
F	Protetor teste	25	

V - FPS

ÁREA	DEFINIÇÃO	VALOR
B	Protetor solar padrão	
C	Protetor teste – 2 mg/cm ²	
D	Protetor teste– 1,5 mg/cm ²	
E	Protetor teste– 1 mg/cm ²	
F	Protetor teste– 0,5 mg/cm ²	

9 Referências

- 1 Roelandts R. History of human photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 1-13.
- 2 Kochevar IE, Taylor CR. Photophysics, photochemistry and Photobiology In: Freeberg, IM et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p 1267-1283.
- 3 Young AR, Wikonkál NM. The chronic effects of ultraviolet radiation on the skin: photocarcinogenesis. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 107-117.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional, volume 3. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2003. [citado em 25 out 2005]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/regpop/2003>.

-
- 5 Glass AG, Hoover RN: The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262(15):2097-100.
 - 6 Madronich S, McKenzie RL, Björn LO, Caldwell MM. Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the earth's surface. *J Photochem Photobiol B*. 1998;46(1-3):5-19.
 - 7 World Health Organization. Sun Protection. Available at: http://www.who.int/uv/sun_protection/en (Assessed 3 December 2007).
 - 8 Osterwalder U, Lim HW. Novel developments in photoprotection: Part I. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 279-295.
 - 9 Stokes R, Diffey BL. How well are sunscreen users protected? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997; 3:186-8.
 - 10 Brown S, Diffey BL. The effect of applied thickness on sunscreen protection: In vivo and in vitro studies. *Photochem Photobiol*. 1986; 44(4):509-13.
 - 11 Stenberg C, Larko O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol* 1985;121(11):1400-1402.

- 12 Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbather's application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1992;9:242-244.
- 13 Gottlieb A, Bourget TD, Lowe NJ. Effects of amounts of application of sun protection factor In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA. *Sunscreens: Development, evaluation, and regulatory aspects*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker; 1997. p 583-589.
- 14 Azurdia RM, Pagliaro JA, Diffey BL, Rhodes LE. Sunscreen application by photosensitive patients is inadequate for protection. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):255-8.
- 15 Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Co-operative Group. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol*. 2001;144(2):288-91.
- 16 Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol*. 2002;138(10):1319-25.
- 17 Faurschou A, Wulf HC. The relation between sun protection factor and amount applied in vivo. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 716-719.

- 18 Bimczok R, Gers-Barlag H, Mundt C, Klette E, Bielfeldt S, Rudolph T, Heinrich U, Tronnier H, Johncock W, Klebon B, Westnfelder H, Flosser-Muller H, Jenni K, Kockott D, Lademann J, Herzog B, Rohr M. Influence of applied quantity of sunscreen products on Sun Protection Factor – A multicenter study organized by the DGK Task force Sun Protection. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20: 57-64.
- 19 U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, FDA, USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Final Monograph. *Federal Register* vol. 64, Nº 98; pp 27689-27693, 1999.
- 20 Diffey BL, Kochevar IE. Basic Principles of Photobiology. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 15-27.
- 21 Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D. Cutaneous photobiology: past, present, and future. *J Invest Dermatol* 1976;67: 209-224.
- 22 Lui H, Anderson RR. Radiation sources and interaction with skin In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 29-54.
- 23 Diffey BL, Larkö O: Clinical climatology. *Photodermatol*. 1984;1:30-37.
- 24 Young AR. Chromophores in human skin. *Phys Med Biol*. 1997; 42:789-802.

-
- 25 Giacomoni PU. Sunprotection: Historical perspective In: Shaath NA. Sunscreens: Regulation and commercial development. 3rd edition. Boca Raton: T&F Informa; 2005. p 71-85.
 - 26 Parrish JA, Jaenicke KF, Anderson RR. Erythema and melanogenesis action spectrum of normal human skin. *Br J Dermatol.* 1987;117:57-66.
 - 27 Rhodes LE, Lim HW. The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology.* New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 75-89.
 - 28 Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:937-958.
 - 29 Diffey BL, Farr PM, Oakly AM. Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. *Br J Dermatol.* 1987;117:57-66.
 - 30 Yarosh DB, Klein J, Kibetel J, Alas L, O'Connor A, Cummings B, Grob D, Gerstein D, Gilchrest BA, Ichihashi M, Ogoshi M, Ueda M, Fernandez V, Chadwick C, Potten CS, Proby CM, Young AR, Hawk JL. Enzyme therapy of Xeroderma pigmentosum: safety and efficacy testing of T4N5 liposome lotion containing a prokaryotic DNA repair enzyme. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996;12(3):122-130.
 - 31 Hönigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002; 18:75-81.

- 32 U.S. Food and Drug Administration Department of Health, Education and Welfare, FDA, USA: Sunscreen drug products for over-the-counter drugs: proposed safety, effective and labeling conditions. Federal register. 43/166.38206-38269.25 August 1978.
- 33 CTFA SA, COLIPA, JCIA, CTFA-USA. International Sun Protector Factor Test Method, May 2006.
- 34 Schulze R, Einige Versuche und Bemerkungen zum Problem der handelsüblichen Lichtschutzmittel. *Prax u Kosm.* 1956;37: 310-315.
- 35 Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet.* 1975;2:33-34.
- 36 Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869-871.
- 37 U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, FDA, USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Tentative Final Monograph. Federal Register vol. 58, No 90; pp 28194-27693, 1993.
- 38 Wee LK, Chong TK, Quee DK. Assessment of skin types, skin colours and cutaneous responses to ultraviolet in an asian population. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1998;13:169-172.

-
- 39 Sanclemente G, Zapata JF, García JJ, Gaviria A, Gómez LF, Barrera M. Lack of correlation between minimal erythema dose and skin phototype in a Colombian scholar population. *Skin Res Technol*. 2008;14(4):403-9.
- 40 Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60(4):489-494.
- 41 Allen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36 (4):650-653.
- 42 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.
- 43 De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res*. 2004;64(18):6372-6376.
- 44 Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr., de Sauvage FJ. Activating smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*. 1998;391(6662):90-92.
- 45 Yaar M. The chronic effects of ultraviolet radiation on the skin: photoageing In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 91-106.

-
- 46 Bernerd F, Asselineau D. UVA exposure of human skin reconstructed in vitro induces apoptosis of dermal fibroblasts: subsequent connective tissue repair and implications in photoageing. *Cell Death Differ.* 1998;5:792-802.
- 47 Fitzpatrick TB. Ultraviolet induced pigmentary changes: Benefits and hazards. *Curr Probl Dermatol.* 1986;15:25-38.
- 48 Pathak MA. Photoprotection against harmful effects of Solar UVB and UVA radiation: An Update. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA. *Sunscreens: Development, evaluation, and regulatory aspects*, 2nd edition. New York: Marcel Dekker; 1997. p 59-79.
- 49 Tuchinda C, Lim HW, Osterwalder U, Rougier A. Novel emerging sunscreen technologies. *Dermatol Clin.* 2006;24:105-17.
- 50 Forestier S. Rationale for sunscreen development. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:S133-8.
- 51 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2002, Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos, Resolução RDC 237
- 52 Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol.* 1995; 131:170-5.

-
- 53 Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147-51.
- 54 Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723-9.
- 55 Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer*. 2000;88:838-42.
- 56 Fourtanier A. Mexoryl SX protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice. *Photochem Photobiol*. 1996;64:688-93.
- 57 Hayag MV, Chartier T, DeVoursney J, Tie C, Machler B, Taylor JR. A high SPF sunscreen's effects on UVB-induced immunosuppression of DNCB contact hypersensitivity. *J Dermatol Sci*. 1997;16:31-7.
- 58 Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health*. 2002;92: 1173-7.
- 59 Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin*. 2002;20:601-6.

-
- 60 Diffey BL. Sunscreen and melanoma: The future looks bright. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153 (2):378-81.
- 61 IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 5 Sunscreens, H. Vainio, ed., Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. 2001. p. 62.
- 62 Henne W. In vivo determination of the sunscreen factor of cosmetic preparations, history and the present state of art. *Parf Kosm*. 1983;64:415-423.
- 63 Greiter F. Sun protection factor-development methods. *Parf Kosm*. 1974;55:70-75.
- 64 Brown M. SPF testing in Europe: The International SPF Test Method. In: Shaath NA. Sunscreens: Regulation and Commercial Development, 3rd edition. Boca Raton: T&F Informa; 2005. p 779-806.
- 65 Lim HW, Hönigsmann H. Photoprotection. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 267-278.
- 66 U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, FDA, USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Proposed Amendment of Final Monograph, Propose Rule, Federal Register vol. 72, No 165; pp 49070-49122, 2007.
- 67 COLIPA: Sun protection factor test method. COLIPA Publication Ref 94/289 (1994): October 1994.

-
- 68 CTFA SA, COLIPA, JCIA. International Sun Protector Factor Test Method, February 2003.
- 69 Sayre RM, Agin PP, LeVee GJ, Marlowe E. A comparison of In Vivo and in Vitro testing of sunscreens formulas. *Photochem photobiol.* 1979; 29(3):559-66.
- 70 Groves GA, Agin PP, Sayre PM. In vitro and In vivo methods to define sunscreen protection. *Australas J Dermatol.* 1979; 20(3):112-9.
- 71 Chu DH, Haake AR, Holbrook K, et al. In: Freeberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th Edition. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p.58-88.
- 72 O'Neill J. Effect of film irregularities on sunscreen efficacy. *J Pharm Sci.* 1983; 7:888-891.
- 73 Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13(4):129-32.
- 74 Mérot F, Masson P. Phototype and skin colour as predictive parameters for determination of Minimal Erythema Dose. Poster; IFSCC, Helsinki 9/1991.
- 75 Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol.* 1997;137:103-105.