UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento de um novo método *in vitro* para controle de
qualidade de protetores solares e otimização do processo de
extração de compostos fenólicos antioxidantes do *cranberry*
(*Vaccinium macrocarpon* A.)**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientada: Dayane Cristina de Moraes

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Vieira
Fonseca.

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado ou Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 06/03/2018. A versão original
encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2018

RESUMO

MORAES, D. C. **Desenvolvimento de um novo método *in vitro* para controle de qualidade de protetores solares e otimização do processo de extração de compostos fenólicos antioxidantes do cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.).** 2018. 122f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

O objetivo, no capítulo I deste trabalho, foi desenvolver e validar um novo método espectrofotométrico *in vitro* para a avaliação da eficácia de protetores solares, o qual pode ser adotado na rotina industrial como uma maneira de identificar desvios de qualidade e garantir a eficácia de protetores solares a cada novo lote produzido. O método proposto é baseado na absorção espectrofotométrica na região do UV (280-400 nm) de uma camada fina de protetor solar aplicada na face externa de uma cubeta de quartzo preenchida com uma solução padrão (SP) que absorve em toda a região do UV, a fim de obter uma medida de área sob a curva (ASC), empregada como valor de referência para cada FPS testado. Para o desenvolvimento do método, foram utilizados protetores solares da mesma marca, com valores de FPS de 15; 20; 30; 40; 50 e 60, o qual foi aplicado sobre a face externa da cubeta a uma concentração de 0,2 mg/cm². A SP consistiu de uma solução de quercetina (10 µg/mL) à qual foram adicionadas 6 gotas de solução de AlCl₃ 6%. A partir do espectro de absorvância de cada amostra na região de UV foi calculado o valor da ASC. O método demonstrou ser reprodutível, robusto e eficaz para controle de qualidade de protetores solares. Outro importante objetivo desse estudo, descrito no capítulo II, foi determinar as condições ótimas para a extração de compostos fenólicos do *cranberry* em pó utilizando metodologia de superfície de resposta, empregando quatro variáveis independentes: (i) tempo de extração; (ii) proporção planta:solvente; (iii) temperatura e (iv) velocidade de agitação, segundo desenho experimental do tipo Box-Behnken, com análise de três respostas: teor de polifenóis totais (TPT); atividade antioxidante (CI₅₀; DPPH) e teor de sólidos totais (TST). As condições ideais obtidas foram: tempo de extração 5 horas; proporção planta:solvente 1:2; velocidade de agitação 80 RPM e temperatura 45°C, correspondendo aos valores preditos de 433,1 mg/g; 0,100 mg/mL e 19,9% para o TPT; CI₅₀ DPPH e TST, respectivamente. Em seguida, o extrato otimizado de *cranberry* foi avaliado com relação à sua atividade fotoprotetora/fotoquimioprotetora. Os resultados apresentados neste trabalho demonstraram que o extrato otimizado de *cranberry* apresenta elevado potencial antioxidante ao inibir a quimioluminescência (CI₅₀ de 0,202 ± 0,32 µg/mL) e reduzir a peroxidação lipídica (CI₅₀ de 32,6 ± 5,8 µg/mL). No ensaio de DPPH, obteve-se uma CI₅₀ de 136,7 ± 6,8 µg/mL. Reduziu em 41% a peroxidação lipídica em células L929. Além disso, o extrato incorporado a uma formulação gel-creme, apresentou elevado potencial fotoprotetor *in vitro*.

Palavras-chave: Protetores solares, Métodos *in vitro*, Fator de proteção solar, Metodologia de superfície de resposta, Fotoquimioproteção, Cranberry.

CAPÍTULO I

*Desenvolvimento de um método espectrofotométrico para controle de qualidade de
formulações fotoprotetoras*

I.1 INTRODUÇÃO

A exposição à luz solar, principal fonte natural de radiação ultravioleta (RUV), é capaz de afetar diversos de processos biológicos. Suas ações benéficas à saúde humana estão associadas, sobretudo, à síntese de vitamina D, intimamente relacionada à prevenção de doenças crônicas (AUTIER e GANDINI, 2007; ANH et al., 2008; WANG, 2008; PITTAS, 2007). No entanto, a RUV é o principal fator etiológico responsável pelo eritema solar, envelhecimento cutâneo precoce, supressão do sistema imune, bem como pelo câncer de pele, incluindo melanoma e não melanoma (RAI; SHANMUGA; SRINIVAS, 2012; AMARO-ORTIZ; YAN; D’ORAZIO, 2014; POUR, 2015; PANICH, 2016; RIVAS, 2015; HOLICK, 2016).

Nas últimas décadas, um aumento expressivo no número de casos de melanoma tem sido reportado em todo o mundo. De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (ACS, EUA), em 2016, cerca de 76.000 pessoas foram diagnosticadas com melanoma, e 10.000 norte americanos vieram a óbito como resultado da doença; cuja incidência aumentou 15 vezes nos últimos 40 anos (ACS, EUA, 2016). O crescente número de casos de câncer de pele é um fenômeno observado também na Nova Zelândia, Austrália e Europa (MONTELLA, 2009; HOLTERHUES, 2010; APALLA et al., 2017). No Brasil, o número de mortes causadas por melanoma cresceu 55% em 10 anos (INCA, Brasil, 2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2020 a quantidade de novos casos de câncer de pele possa chegar a 15 milhões em todo o mundo (OMS, 2003).

Sem adentrar ao mérito da questão acerca dos sérios abalos físicos e emocionais causados pelo diagnóstico de um melanoma, outra consequência é o impacto financeiro aos sistemas de saúde para o manejo da doença (GORDON, 2015). Nos EUA, entre 2002 e 2011, os custos associados ao tratamento de câncer de pele aumentaram cinco vezes mais rápido do que tratamentos para qualquer outro tipo de câncer (GUY, 2014). O Conselho de Câncer da Austrália estima que o país gaste mais de 1 bilhão de dólares por ano tratando câncer de pele (CANCER COUNCIL, 2016). No Brasil, o grande número de casos do tipo não melanoma representa um impacto econômico de 21 milhões de dólares anualmente (SOUZA, 2011).

De acordo com a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2015), gastos com a saúde estão crescendo tão rapidamente que se tornarão insustentáveis nos níveis atuais. Sendo assim, é de suma importância reduzir custos por meio de programas de prevenção ao câncer de pele, uma vez que cerca de 80% dos casos de melanoma são passíveis de serem evitados por meio da implementação de medidas preventivas a nível primário, como a fotoproteção (UĞRLU Z, 2016; APALLA et al., 2017).

Uma fotoproteção adequada é essencial para prevenção dos efeitos nocivos provocados pela RUV (VERSCHOOTEN et al., 2006). A OMS recomenda uma tríade de medidas básicas que contribuem para a redução do desenvolvimento de desordens e patologias cutâneas associadas à superexposição à luz solar, que incluem: (i) limitar o tempo de exposição ao sol, especialmente nos horários de maior incidência de radiação UV (entre 10h e 16h); (ii) usar roupas e acessórios adequados, tais como chapéus e óculos de sol e, principalmente, (iii) utilizar protetores solares de amplo espectro, com fator de proteção solar (FPS) de 30 ou mais (OMS, 1994).

Associado à maior conscientização por parte da população acerca dos riscos da exposição excessiva ao Sol, o mercado de protetores solares está em ascensão, com estimativa de movimentar \$11,1 bilhões em 2020 (GIA, 2015). Especificamente no Brasil, o mercado de fotoprotetores cresceu 14%, com fluxo de R\$ 2,5 bilhões em 2015, e deve atingir R\$ 3,5 bilhões em vendas até 2018 (MINTEL, 2015). Dados da Associação Brasileira das Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), apontam que o Brasil é responsável por cerca de 20% do consumo de protetores solares no mundo e 82% na América Latina (ABIHPEC, 2015). A Austrália, reconhecida por apresentar a maior incidência de melanoma do mundo (CLIMSTEINS, 2016), obteve um balanço positivo em 2015 em relação ao consumo de protetores solares, com um aumento de 2,5% em vendas. Além disso, há uma estimativa de crescimento do mercado de 4% entre 2017 e 2018 (EUROMONITOR, 2017).

Os dados apresentados acima revelam uma incoerência mundial preocupante já observada por alguns autores: o uso de protetores solares está aumentando proporcionalmente à incidência de doenças de pele associadas à RUV (RAMPAUL, 2008; AUTIER, 2009; FARAGE, 2009; PLANTA, 2011; MULLIKEN, 2012; ROGERS et al., 2012; GLAZER et al., 2017). As explicações plausíveis para este contrassenso têm sido discutidas. Estudos sugerem que altos níveis de FPS descritos nas embalagens dos produtos fotoprotetores tenham efeito negativo ao encorajar a população a permanecer exposta ao sol por longos períodos de tempo, aumentando assim, os riscos de desenvolvimento de câncer do tipo melanoma e não melanoma (AUTIER; BONIOL; DORÉ, 2007; YOUNG et al., 2010; AUTIER, 2007; IANNAcone, 2014). Além disso, o uso inadequado de protetores solares, incluindo aplicação insuficiente já foi analisado (BULLER et al., 2011; MIZUNO et al., 2016), no entanto, as verdadeiras causas permanecem desconhecidas.

Sendo assim, este trabalho traz à tona uma hipótese pouco explorada no meio científico, relacionada à qualidade dos protetores solares que chegam ao mercado. A eficácia dos protetores solares frente à RUV B é caracterizada pelo seu FPS e, na faixa do UVA, pelo *Persistent Pigment*

Darkening (PPD). Os dois métodos requerem análises *in vivo* que demandam a seleção de voluntários, acompanhamento de profissionais especializados, emprego de equipamentos de alto custo, além de se tratar de técnicas complexas e demoradas, ademais, levanta questões de cunho ético ao expor voluntários à RUV (COLIPA, 2011). Por essas razões, estes testes são realizados somente na fase final de desenvolvimento de formulações fotoprotetoras e não são repetidos durante a produção do produto em escala industrial.

Um fator agravante que invoca a questão da qualidade dos protetores solares que chegam ao mercado é que, atualmente, não há exigência para que as empresas realizem testes regulares de controle de qualidade em seus produtos para confirmar as indicações de rotulagem. Dito isto, não pode ser negligente que o FPS possa diferir entre os lotes piloto os lotes de produção disponíveis para venda.

Com o intuito de contornar este problema, em geral, grupos de pesquisadores ao redor do mundo têm desenvolvido métodos *in vitro* para a determinação do FPS por medidas de absorção/transmissão de radiação UV através de películas de protetores solares aplicadas em diferentes substratos, bem como soluções diluídas dos fotoprotetores (MANSUR, 1986; OLIVEIRA, 2008; HOJEROVÁ; MEDOVČÍKOVÁ e MIKULA, 2011; HUPPEL, 2011; RUVOLO, 2014; OLIVEIRA, 2015) e, mais recentemente, uma técnica inovadora que utiliza a determinação de parâmetros biológicos em cultura celular (FIGUEIREDO, 2016). No entanto, até o momento, o FDA não propôs uma substituição do método *in vivo* para estabelecer o FPS, uma vez que a capacidade de substratos para simular a pele humana e a falta de dados sobre características de desempenho de substratos como quartzo ou pele artificial em ensaio *in vitro*, é um fator limitante (STANFIELD et al., 2010; PELIZZO, 2012).

A alternativa sugerida neste trabalho não tem a pretensão de substituir o método *in vivo* para cálculo do FPS, ao contrário, a técnica inédita apresentada é uma contribuição do Controle de Qualidade, subárea das Ciências Farmacêuticas, que se apoia nos três pilares definidos aqui como (i) qualidade, (ii) eficácia e (iii) credibilidade dos produtos farmacêuticos junto ao mercado consumidor, à fotoproteção. Para tanto, apresentamos um procedimento baseado em uma análise espectrofotométrica rápida, pouco dispendiosa e robusta, para identificar desvios de qualidade durante a produção em escala, utilizando como amostra padrão formulações fotoprotetoras disponíveis no mercado, as quais tiveram o FPS obtido por meio de testes *in vivo* na fase final de desenvolvimento dos mesmos.

A perspectiva é que o método aqui proposto possa ser empregado pelas indústrias cosméticas com o intuito de testar seus protetores solares em intervalos regulares, garantindo que diferentes lotes ainda obedeçam às reivindicações do rótulo. A expectativa é que, assegurando a

qualidade dos fotoprotetores, os produtos que chegam ao mercado realmente cumpram com sua função de proteger a pele contra os efeitos nocivos da RUV, quem sabe assim, contribuindo para redução da incidência de doenças de pele associadas à exposição à luz solar.

I.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

I.2.1 O Sol: breve reflexão

As Ciências da Natureza permitem poucos espaços para convicções, restando-nos a humilde posição de observadores e questionadores. No entanto, nos habituamos aos fenômenos naturais que nos cercam, tais como a transição entre o dia e a noite; radiação Solar; chuva; vento; arco-íris; a própria existência da vida na Via Láctea; etc., atribuindo a estes eventos certa desimportância resultante de sua banalidade. Com isso, o assombro diante de questões grandiosas relacionadas às condições que permitem e afetam a vida na Terra é, na maioria das vezes, lamentavelmente, dissipado.

Dentro do contexto fenomenológico da natureza, O Sol, nome da única estrela pertencente ao Sistema Solar, sem dúvida, é um dos corpos celestes mais deslumbrantes e dignos de perplexidade do Espaço Sideral.

Nos primórdios da civilização, o Homem cultuava e adorava o Sol como um deus responsável pela existência e manutenção da vida na Terra. Sendo assim, o Sol já foi chamado de *Helios* pelos gregos, de *Mitras* pelos persas e de *Rá* pelos egípcios (MILONE et al. 2013). Sol, o nome que conhecemos hoje, tem sua origem na palavra do vocabulário Indo-Europeu *Sawel*, que pode ser traduzida como “brilhar”, “iluminar” (SOUSA, 2011).

“*Tão certo quanto o nascer do Sol*” é uma figura de linguagem largamente utilizada para garantirmos que algo se realizará. Esse cotidiano padrão, por hora aparentemente imutável, faz descer sobre nosso olhar crítico e questionador, inerente a todos os seres humanos, o véu da banalidade que nos mantém atrelados ao senso comum e parece tornar desnecessária a reflexão acerca da importância do Sol.

De fato, o Sol desempenha um papel indispensável à existência da vida, que vai além de nossas percepções: quase todas as formas de vida na Terra evoluíram tendo o Sol como a principal influência. Um exemplo clássico dessa preponderância é o próprio nascer e o pôr do sol, que definiu o ritmo circadiano, ao qual a maioria dos mamíferos ainda responde biologicamente através da exposição regular à luz e à escuridão (DUFFY e CZEISLER, 2009; TSANG, et al., 2016). No entanto, um equilíbrio é necessário. A exposição exagerada à luz

As tabelas I.5 e I.6 apresentam os valores de repetibilidade obtidos para as marcas B e C, respectivamente.

Tabela I.5. Resultados da repetibilidade do método espectrofotométrico proposto para controle de qualidade de produtos fotoprotetores obtidos para a marca B.

FPS Amostras	Média ASC	DP	DPR (%)
15	71,81	1,9	2,64
50	98,2	3,4	3,5
99	141,8	4,9	3,5

Tabela I.6. Resultados da repetibilidade do método espectrofotométrico proposto para controle de qualidade de produtos fotoprotetores obtidos para a marca C.

FPS Amostra	Média ASC	DP	DPR (%)
15	122,6	4,5	3,7
30	173,6	1,7	0,98
50	210,0	9,8	4,6
60	254,6	6,1	2,4

I.7 CONCLUSÕES

Identifica-se uma oportunidade de inovação mercadológica em função do estudo e observação do mercado consumidor de produtos cosméticos e suas tendências no Brasil e no exterior e pelas dificuldades encontradas pelas indústrias cosméticas em estabelecer um método reprodutível e confiável para controle de qualidade e avaliação da eficácia de protetores solares durante a produção em escala industrial, empregando ensaios *in vitro*. A necessidade do uso de protetor solar é uma realidade indiscutível em virtude da alta incidência de doenças de pele associadas à exposição à radiação ultravioleta.

Visualizando, a incorporação de nova alternativa de avaliação da eficácia e controle de qualidade de produção de protetores solares, com consequente geração de método com caráter inovador, foi proposto um novo método espectrofotométrico baseado na aplicação de uma fina camada de protetor solar sobre a face externa de uma cubeta de quartzo preenchida com solução padrão de quercetina 10µg/mL, adicionada de AlCl₃ 6%. Baseado nos resultados obtidos, o método aqui proposto apresenta baixo coeficiente de variação, indicando boa reprodutibilidade. Este novo método tem potencial para ser utilizado na rotina industrial para controle de qualidade de protetores solares a cada novo lote produzido. Representa uma estratégia de baixo custo e complexidade.

CAPÍTULO II

*Otimização do processo de extração de compostos fenólicos antioxidantes do cranberry
(Vaccinium macrocarpon A.)*

II.1 INTRODUÇÃO

A fotoquimioproteção, termo designado para definir o uso de agentes, especialmente antioxidantes de origem vegetal, capazes de reverter os efeitos adversos da radiação UV representa uma estratégia realista para controlar a incidência de câncer de pele (AFAQ; ELMETS, et al., 2001; F'GUYER; AFAQ; MUKHTAR, 2003; KATYIAR, 2011; THIESEN et al., 2017), uma vez que antioxidantes sintéticos como o BHA (hidroxibutilanisol) e o BHT (hidroxibutiltolueno) possuem certa toxicidade (DJURHUUS; LILLEHAUG, 1982; LABRADOR, et al., 2007). Entre diversos compostos fotoquimioprotetores, antioxidantes fitoquímicos, pertencentes a diferentes classes de metabólitos secundários, aparecem como alternativa promissora em razão de seus efeitos fotoprotetores, que incluem: (i) absorção direta da luz; (ii) inibição da inflamação crônica, (iii) modulação da imunossupressão, (iv) indução de apoptose, (v) atividade antioxidante direta (isto é, sequestro de EROs); e (vi) indireta (indução de respostas citoprotetoras intrínsecas) (KOSTOVA, 2008; AFAQ, 2011).

Uma das principais classes de antioxidantes naturais encontrados em plantas é representada pelos polifenóis (ATOUI, 2005; CHEW et al., 2011; GONÇALVES et al., 2017). Estes constituem uma grande família de compostos presentes na natureza, compreendendo mais de 8.000 estruturas que variam amplamente em complexidade, mas que, entretanto, compartilham uma característica em comum: a presença de pelo menos um anel aromático com um ou mais grupos hidroxilas ligados. Encontram-se distribuídas em alimentos vegetais, incluindo frutas, legumes, nozes, sementes, flores e cascas (AFAQ, 2011).

Os polifenóis podem absorver todo o espectro UVB e parte do espectro UVA e UVC. Esta propriedade associada à capacidade antioxidante permite sua incorporação em formulações fotoprotetoras tópicas, contribuindo para a redução do estresse oxidativo, da inflamação e dos efeitos prejudiciais da radiação UV sobre a pele (NICHOLS; KATYIAR, 2010; GANESAN e XU, 2017).

Trabalhos na literatura demonstraram a eficácia fotoquimioprotetora de extratos vegetais e substâncias isoladas de plantas, a qual tem sido atribuída à sua capacidade antioxidante e/ou antiinflamatória. Meeran; Mantena e Katiyar (2006) verificaram em ensaios realizados com modelos animais e voluntários humanos que a aplicação tópica de antioxidantes de origem natural previamente à exposição aos raios solares UVB, pode exercer efeito protetor contra a inflamação; fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese mediada por EROs induzidas pela radiação UV.

Também foi relatado que a aplicação tópica de compostos polifenólicos pode inibir a peroxidação lipídica e evitar a formação de dímeros de pirimidina ciclobutano, além de reduzir os metabólitos das prostaglandinas (PGs), particularmente a PGE2, que desempenha um papel importante na promoção de tumores (KATIIYAR; PEREZ; MUKHTAR, 2000), como também podem impedir reações agudas provocadas pela radiação solar UV, diminuindo o número de células queimadas de maneira dose-dependente (ELMETS et al., 2001).

Hwang e colaboradores (2011) constataram que os flavonoides luteolina e apigenina inibiram a morte celular e a produção de EROs estimuladas pela RUVA em células da linhagem HaCat. Além disso, foi observada uma redução da produção das collagenases MMP-1, como também a supressão da expressão dos protooncogenes c-Jun e c-Fos e a fosforilação de 3 MAP quinases, que podem levar à translocação nuclear de fatores de transcrição, como o AP1, induzidas pela RUV.

Em trabalho publicado por Wolosik et al. (2017), os autores relataram que uma concentração de 0,1% de óleo de amarantho foi capaz de suprimir os danos induzidos pela RUVA, como a inibição da biossíntese do colágeno, em cultura de células de fibroblastos humanos.

Dentro da extensa gama de extratos naturais relatados por possuírem atividade antioxidante, destaca-se *cranberry* americano, uma planta nativa da América do Norte, pertencente à família Ericaceae e ao gênero *Vaccinium macrocarpon* A. (NETO, 2007). No Brasil, esta fruta é conhecida como: oxicoco, uva-do-monte ou mirtilo-vermelho. Os cranberries são uma fonte particularmente rica em flavonoides (aglicona quercetina e suas formas de glicosídeo), ácidos fenólicos (ácido benzoico) e polifenóis de alto peso molecular, como as proantocianidinas (PACs) (VVEDENSKAYA; VORSA, 2004).

O *cranberry* apresenta uma multiplicidade de compostos fitoquímicos que já demonstraram atividade antiproliferativa em linhagens de células tumorais e outras propriedades preventivas do estresse oxidativo, podendo desempenhar um papel importante na quimioprevenção (NETO, 2011).

Vinson et al. (2001) demonstraram que o *cranberry*, quando comparados a outras vinte frutas, com base no peso puro, apresenta o maior teor de polifenóis, bem como de fenóis livres, resultado também encontrado por Sun et al (2002).

Wu et al. (2004) avaliaram a capacidade antioxidante total (CAT) de cem alimentos comuns. Os pesquisadores demonstraram que o *cranberry* possui a mais alta CAT quando comparados a todas as outras frutas estudadas, apresentando uma CAT de aproximadamente 95/g, sendo acompanhados pelas *blueberries* silvestres (93/g), ameixas pretas (73/g), ameixas

(62/g) e *blueberries* cultivadas (62/g). Em relação ao teor de PACs totais, o *cranberry* possui 418,8 mg/100g seguido pelas *blueberries* silvestres (331,9mg/100g), ameixas (215,9mg/100g), *blueberries* cultivadas (179,8 mg/100g) e morangos (145,0 mg/100g) (US Department of Agriculture, 2004).

Neto et al. (2006) comprovaram que as PACs encontradas em *cranberries* inibem o desenvolvimento de células tumorais *in vitro*, demonstrando que a atividade anticâncer do *cranberry* pode se originar da estrutura única tipo A de suas PACs.

Diante do crescente interesse no estudo de compostos polifenólicos como agentes fotoprotetores/fotoquimioprotetores, é necessário considerar as condições de extração destas substâncias. Muitos fatores tais como a composição do solvente, tempo de extração, temperatura, a razão planta:solvente, velocidade de agitação, pressão de extração, entre outros, podem influenciar significativamente a eficácia de extração (LIYANA-PATHIRANA; SHAHIDI, 2005). Por essa razão, a otimização da extração de compostos fenólicos é essencial para obter um extrato rico em polifenóis.

A metodologia de superfície de resposta (MSR), originalmente descrita por Box e Wilson (1951) é uma ferramenta eficaz para otimizar esse processo, pois permite a avaliação do efeito de diversos fatores e suas interações sobre a variável resposta; cujo objetivo é a otimização dessa resposta (WETTASINGHE e SHAHIDI, 1999; FARRIS e PIERGIOVANNI, 2009).

Há trabalhos realizados para extração e determinação de compostos fenólicos do *cranberry* (CHEN; ZUO; DENG, 2001; BISWAS et al., 2012; SKROVANKOVA, et al., 2015). No entanto, ainda é inédito na literatura um estudo que determine as melhores condições de extração do *cranberry* em pó, ou trabalhos que investiguem a atividade fotoprotetora/fotoquimioprotetora deste fruto. Desta forma, este estudo tem como objetivo gerar resultados científicos sobre a otimização da extração dos compostos fenólicos do *cranberry* em pó e determinar seu potencial como agente fotoprotetor e/ou fotoquimioprotetor.

II.2 REFERENCIAL TEÓRICO

II.2.1 Estresse oxidativo

Em 1950, estudando respostas adaptativas adrenais, Hans Selye propôs o conceito de "estresse" ao identificar, em pacientes acometidos por doenças, um conjunto de sintomas em comum, traduzindo um esforço de adaptação por parte do organismo a fim de resistir a situações

Esta atividade mostrou a utilidade profilática do cranberry em uma formulação fotoprotetora, representando uma alternativa mais segura para filtros solares orgânicos, uma vez que alguns filtros mais utilizados são prejudiciais à saúde.

II.5 CONCLUSÕES

A radiação UV é o principal fator de risco causador do câncer de pele em humanos. Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o emprego de substâncias antioxidantes de origem natural, tais como extratos brutos de plantas com propriedades antioxidantes, reduz os danos à pele induzidos pela radiação UV. Os resultados apresentados neste trabalho, demonstram que o estudo da otimização de parâmetros relativos ao processo de extração do cranberry foi satisfatório, permitindo a obtenção de um extrato rico em compostos fenólicos.

Na avaliação da citotoxicidade em cultura de células da linhagem L929, foi demonstrado que o extrato apresenta baixo ou nenhum potencial citotóxico.

O extrato otimizado de cranberry mostrou-se eficaz em sequestrar radicais livres, apresentando um elevado potencial antioxidante ao inibir satisfatoriamente a quimioluminescência gerada no sistema xantina/XOD/luminol; a peroxidação lipídica empregando gema de ovo como substrato lipídico; bem como reduzir danos induzidos pela radiação UVB a nível celular em fibroblastos de camundongos da linhagem L929, prevenindo a peroxidação lipídica nas células.

Sob RUVA e UVB, o extrato demonstrou ser fotoestável, sendo uma característica indispensável filtros solares.

Além disso, o extrato, quando incorporado a uma formulação gel-creme, apresentou elevado potencial fotoprotetor, protegendo células da linhagem L929 da morte celular induzida pela radiação UVB.

Estes dados são de extrema relevância, pois fornecem informações inéditas acerca do potencial fotoprotetor e antioxidante do extrato de cranberry.

REFERÊNCIAS

AHN, J.; PETERS, U.; ALBANES, D.; PURDUE, M. P.; ABNET, C. C.; CHATTERJEE, N.; HORST, R. L.; HOLLIS, B. W.; HUANG, W. Y.; SHIKANY, J. M.; HAYES, R. B. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: A nested case-control study. **J Natl Cancer Inst.** v. 100, p. 796–804, 2008.

AKRMAN, J.; KUBÁČ, L.; BENDOŮÁ, H.; JÍROVÁ, D.; KEJLOVÁ, K. Quartz plates for determining sun protection in vitro and testing photostability of commercial sunscreens. **Int J Cosmet Sci.** v. 31, n. 2, p.119-129, 2009.

ALSHAHRANI, F.; ALJOHANI, N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. **Nutrients.** v.5, n. 9, p. 3605-3616, 2013.

AMARO-ORTIZ, A.; YAN, B.; D’ORAZIA, J. A. D. Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. **Molecules.** v. 19, n. 9, p. 6202-6219, 2014.

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for melanoma skin cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em: 06/05/2017.

ANDERSEN, P. A.; BULLER, D. B.; WALKOSZ, B. J.; SCOTT, M. D; MALOY, J. A.; CUTTER, G. R.; DIGNAN, M. D. Environmental Cues to Ultraviolet Radiation and Personal Sun Protection In Outdoor Winter Recreation. **Arch Dermatol.** v. 146, n. 11, p. 1241–1247, 2010.

ANDRADE-FILHO, T.; RIBEIRO, T.C.S; DEL NERO, J. The UV-VIS absorption spectrum of the flavonol quercetin in methanolic solution: A theoretical investigation. **Eur Phys J.** v. 29, p. 253–259, 2009.

AOAC (Association of Official Analytical Chemists). AOAC Official methods of analysis. Appendix D: guidelines for collaborative study procedures to validate characteristics of a method of analysis. Washington: AOAC, 2002.

APALLA, Z.; LALLAS, A.; SOTIRIOU, E.; LAZARIDOU, E.; IOANNIDES, D. Epidemiological trends in skin cancer. **Dermatol Pract Concept.** v. 7, n. 2, p. 1-6, 2017.

APEL, C.; TANG, J.; EBINGHAUS, R. Environmental occurrence and distribution of organic UV stabilizers and UV filters in the sediment of Chinese Bohai and Yellow Seas. **Environ Pollut.** v. 21, n. 235, p. 85-94, 2017.

APRIOKU, J. S. Pharmacology of Free Radicals and the Impact of Reactive Oxygen Species on the Testis. **J Reprod Infertil.** v. 14, n. 4, p.158-172, 2013.

AUTIER, P. Do high factor Sunscreens offer protection from melanoma? **West J Med.** v. 173, n. 1, p. 58, 2000.

AUTIER, P.; GANDINI, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Intern Med.** v. 167, n. 16, p. 1730-7, 2007.

AZOULAY, Elizabeth. *100.000 years of beauty: classical age/confrontations*. 1a Ed. Paris: Gallimard, 2009.

BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R.; KANEKO, T. M. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. **An Bras Dermatol.** v. 86, n.4, p. 732-742, 2011.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Rev. Nutr.** v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BAROLET, D.; CHRISTIAENS, F.; HAMBLIN, M. R. Infrared and skin: Friend or foe. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.** v.55, p. 78-85, 2016.

BARRERA, G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. **ISRN Oncol.** v. 2012, p. 1-21, 2012.

BARTH, J. Johann Wilhelm Ritter (1776-1810) and the discovery of ultraviolet irradiation 185 years ago. **Hautarzt.** v.38, p.301–303, 1987.

BATTIE, C.; VERSCHOORE, M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** v.78, 8, Suppl S1, p. 9-14, 2012.

BENJAMIN, C. L.; ANANTHASWAMY, H. N. p53 and the Pathogenesis of Skin Cancer. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 224, n. 3, p. 241-248, 2007.

BENS, G. Sunscreens. **Ad. Exp. Med. Biol.** v. 2014, n. 810, p. 429-463, 2014.

BESARATINIA, A.; YOON, J.; SCHROEDER, C.; BRADFORTH, S. E.; COCKBURN, M, PFEIFER GP. Wavelength dependence of ultraviolet radiation-induced DNA damage as determined by laser irradiation suggests that cyclobutane pyrimidine dimers are the principal DNA lesions produced by terrestrial sunlight. **FASEB J.** v.5, n.9, p. 3079-3091, 2011.

BEUKERS, R.; BERENDS, W. Isolation and identification of the irradiation product of thymine. **Biochim Biophys Acta.** v.15, n. 41, p. 550–551, 1960.

BEZERRA, M. A.; SANTELLI, R.; OLIVEIRA, E. L.; VILLAR, L. S.; ESCALEIRA, L. A. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. **Talanta**. v. 76, p. 965–977, 2008.

BIDINOTTO, J. H.; BELO, E. M. Modal Shape Analysis Using Thermal Imaging. **J Aerosp Technol Manag** v.7, n.2, p.185-192, 2015.

BILER, M.; BIEDERMANN, D.; VALENTOVÁ, K.; KŘEN, V.; KUBALA, M. Quercetin and its analogues: optical and acido-basic properties. **Phys Chem Chem Phys**.v. 19, n. 39, p. 26870-26879, 2017.

BIRBEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S.; KALAYCI, O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **World Allergy Organ J**. v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BISWAS, N.; BALAC, P.; NARLAKANTI, S. K.; HAQUE, E.; HASSAN, M. Identification of Phenolic Compounds in Processed Cranberries by HPLC Method. **J Nutr Food Sci**. v. 3, n. 181, 2012.

BLEASEL, M. D.; ALDOUS, S. In vitro evaluation of sun protection factors of sunscreen agents using a novel UV spectrophotometric technique. **Int J Cosmet Sci**. v. 30, n. 4, p. 259-270, 2008.

BOER, M.; DUCHNIK, E.; MALESZKA, R.; MARCHLEWICZ, M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. **Postepy Dermatol Alergol**. v. 33, n. 1, p. 1-5, 2016.

BOITEUX S, JINKS-ROBERTSON S. DNA Repair Mechanisms and the Bypass of DNA Damage in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics**. v. 193, n. 4, p.1025-1064, 2013.

BRADLEY, N. **The response surface methodology**. Dissertação. Department of Indiana University of South Bend. Mathematical Sciences, 2007.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). R. E, nº 899 de 29 de maio de 2003 – Guia para validação de métodos qualitativos e bioanalíticos. Disponível em:http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=15132. Acesso em: 14/03/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do: Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF., 02 jun. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em: 12/09/2017.

BREITENBACH M, ECKL P. Introduction to Oxidative Stress in Biomedical and Biological Research. **Biomolecules**. v. 5, n. 2, p. 1169-1177, 2015.

BREITKREUTZ, D.; KOXHOLT, I.; THIEMANN, K.; NISCHT, R. Skin Basement Membrane: The Foundation of Epidermal Integrity—BM Functions and Diverse Roles of Bridging Molecules Nidogen and Perlecan. **Biomed Res Int**. v. 2013, n. 2013, p. 1-16, 2013.

BREM, R.; GUVEN, M.; KARRAN, P. Oxidatively-generated damage to DNA and proteins mediated by photosensitized UVA. **Free Radic Biol Med**. v.107, p. 101-109, 2016.

BRENNER, M.; HEARING, V. J. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. **Photochem Photobiol**. v.84, n. 3, p. 539-549, 2008.

BRIASCO, B.; CAPRA, P.; MANNUCCI, B.; PERUGINI, P. Stability Study of Sunscreens with Free and Encapsulated UV Filters Contained in Plastic Packaging. **Pharmaceutics**. v. 9, n. 19, p. 1-24, 2017

BROWN, T. A. *Genomes*. 3a Ed. Nova Iorque: Wiley-Liss, 2002.

BUCHHOLZ, G.; EHMANN, B.; WELLMANN, E. Ultraviolet Light Inhibition of Phytochrome-Induced Flavonoid Biosynthesis and DNA Photolyase Formation in Mustard Cotyledons (*Sinapis alba* L.). **Plant Physiol**. v. 1, n. 108, p. 227-234, 1995.

BULLER, D. B.; COKKINIDES, V.; HALL, H. I.; HARTMAN, A. M.; SARAIYA, M.; MILLER, E.; PADDOCK, L.; GLANZ, K. Prevalence of sunburn, sun protection, and indoor tanning behaviors among Americans: review from national surveys and case studies of 3 states. **J Am Acad Dermatol**. v. 65, n. 5, p. 114-123, 2011.

CADENAS, E. Mitochondrial free radical production and cell signaling. **Mol Aspects Med**. v. 25, n. 1-2, p. 17-26, 2004.

CADET, J., DOUKI, T. AND RAVANAT, J.-L. Oxidatively Generated Damage to Cellular DNA by UVB and UVA Radiation. **Photochem Photobiol**. v. 91, p. 140–155, 2015.

CADET, J.; WAGNER, J. R. DNA Base Damage by Reactive Oxygen Species, Oxidizing Agents, and UV Radiation. **Cold Spring Harb Perspect Biol**. v. 5, n. 2, p. 1-18, 2013.

CANCER COUNCIL, National Skin Cancer Action Week 2017. Disponível em: <http://www.cancer.org.au/preventing-cancer/sun-protection/campaigns-and-events/national-skin-cancer-action-week.html>. Acesso em 12/11/2017.

CHANG, C.; MURZAKU, E. C.; PENN, L.; ABBASI, N. R.; DAVIS, P. D.; BERWICK, M.; POLSKY, D. (2014). More Skin, More Sun, More Tan, More Melanoma. **Am J Public Health**. v. 104, n. 11, p. 92-99, 2014.

CHANG, W. S.; LIN, E. Y.; HSU, H. S.; HU, P. S.; CHUANG, C. L.; LIAO, C. H.; FU, C. K.; SU, C. H.; GONG, C. L.; HSIAO, C. L.; BAU, D. T.; TSAI, C. W. Baicalin Scavenged Reactive Oxygen Species and Protected Human Keratinocytes Against UVB-induced Cytotoxicity. **In Vivo**. v. 30, p. 605-610, 2016.

CHATTERJEE, N.; WALKER, G. C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. **Environ Mol Mutagen**. v. 58, n. 5, p. 235-263, 2017.

CHEN, H.; INBARAJ, B. S.; CHEN, B. H. Determination of Phenolic Acids and Flavonoids in *Taraxacum formosanum* Kitam by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Coupled with a Post-Column Derivatization Technique. **Int J Mol Sci**. v. 13, p. 260-285, 2012.

CHEN, H.; ZUO, Y.; DENG, Y. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography. **J Chromatogr A**. v. 913, n 1-2, p. 387-395, 2001.

CHEN, L.; HU, J.Y.; WANG, S. Q. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. **J Am Acad Dermatol**. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009.

CHERNG, J. Y.; CHEN, L. Y.; SHIH, M. F. Preventive effects of β -thujaplicin against UVB-induced MMP-1 and MMP-3 mRNA expressions in skin fibroblasts. **Am J Chin Med**. V.40, n. 2, p. 387-98, 2012.

CHIPPERFIELD, M. P.; DHOMSE, S.S.; FENG, W.; MCKENZIE, R.L.; VELDERS, G.J.M.; PYLE, J.A. Quantifying the ozone and ultraviolet benefits already achieved by the Montreal Protocol. **Nature Communications**. v.6, p. 1-8, 2015.

CHISVERT, A.; TARAZONA, I.; SALVADOR, A. A reliable and environmentally-friendly liquid-chromatographic method for multi-class determination of fat-soluble UV filters in cosmetic products. **Anal Chim Acta**. v. 790, 61-67, 2013.

CHO, Y. H.; PAK, S. H. Optimization in multiple response model with modified desirability function. **Asian J Quality**. v. 7, n. 3, 2006.

CHUNG, S. Basal cell carcinoma. **Arch Plast Surg**. v. 39, n. 2, 2012.

CICHOREK, M.; WACHULSKA, M.; STASIEWICZ, A.; TYMIŃSKA, A. Skin melanocytes: biology and development. **Postepy Dermatol Alergol**. v. 30, n. 1, p. 30-41, 2013.

CLIMSTEIN, M.; FURNESS, J.; HING, W.; WALSH, J. Lifetime prevalence of non-melanoma and melanoma skin cancer in Australian recreational and competitive surfers. **Photodermatol Photoimmunol Photomed.** v. 32, n. 4, p. 207-213, 2016.

COLLINS, L. M.; DZIAK, J. J.; LI, R. Design of Experiments with Multiple Independent Variables: A Resource Management Perspective on Complete and Reduced Factorial Designs. **Psychol Methods.** v. 14, n. 3, p. 202–224, 2009.

CORDERO, R.R.; SECKMEYER, G.; DAMIANI, A.; RIECHELMANN, S.; RAYAS, J.; LABBE, F.; LAROZE, D. The world's highest levels of surface UV. **Photochem Photobiol. Sci.** v.13, n. 1, p. 70-81, 2014.

CÔTÉ, J.; CAILLET, S.; DOYON, G.; SYLVAIN, J. F.; LACROIX, M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. **Crit Rev Food Sci Nutr.** v. 50, p. 666–679, 2010.

CUTOLO, M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. **Arthritis Res Ther.** v. 10, p. 6, 2008.

D’ORAZIO J, JARRETT S, AMARO-ORTIZ A, SCOTT T. UV Radiation and the Skin. **Int J Mol Sci.** v. 14, n. 6, p. 12222-12248, 2013.

DALL’ACQUA, S.; MIOLO, G.; INNOCENTI, G.; CAFFIERI, S. The Photodegradation of Quercetin: Relation to Oxidation. **Molecules.** v. 17, p. 8898-8907, 2012.

DAMIAN, D. L., MATTHEWS, Y. J.; PHAN, T. A.; HALLIDAY, G. M. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. **Br J Dermatol.** v. 164, n.3, p. 657–659, 2011.

DAMIAN, D. L.; MATTHEWS, Y. J.; HALLIDAY, G. M. Topical riboflavin attenuates ultraviolet B- and ultraviolet A-induced immunosuppression in humans . **Photodermatol Photoimmunol Photomed.** v.26, n.2, p.66-69, 2010.

DAMSKY, W. E.; ROSENBAUM, L. E.; BOSENBERG, M. Decoding Melanoma Metastasis. **Cancers.** v. 3, n. 1, 2011.

DE PAULA, R. L.; PARUSSULO, A. L. A.; ARAKI, K.; TOMA, H. E. Evaluation of Sun Protection Factor of Cosmetic Formulations by a Simple Visual In Vitro Method Mimicking the In Vivo Method. **J Pharm Sci.** v. 10, n. 2, p. 726-732, 2012.

DEL RIO, D.; RODRIGUEZ-MATEOS, A.; SPENCER, J. P.; TOGNOLINI, M.; BORGES, G.; CROZIER, A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bio- availability, and evidence of protective effects against chronic diseases. **Antioxid Redox Signal.** v.18, p.1818 – 1892, 2013.

DeLUCA, H. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. **BoneKey**. v. 3, n. 479, p. 1-8, 2014.

DIEPGEN, T. L.; MAHLER, V. The epidemiology of skin cancer. **Br J Dermatol**. v. 146, n. 61, p. 1-6, 2002.

DIFFEY, B. L.; TANNER, P. R.; MATTS, P. J.; NASH, J. F. In vitro assessment of the broad spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. **J Am Acad Dermatol**. v. 43, n. 6, p. 1024-1035, 2000.

DIMITROVSKA, C.; MANFREDINI, S.; ZIOSI, P.; MOLESINI, S.; DISSETTE, V.; MAGRI, I.; SCAPOLI, C.; CARRIERI, A.; DURINI, E.; VERTUANI, S. Factors affecting SPF in vitro measurement and correlation with in vivo results. **Int J Cosmet Sci**. v. 39, n. 3, p. 310-319, 2017.

DOHADWALA, M. M.; HOLBROOK, M.; HAMBURG, N. M.; SHENOUDA, S. M.; CHUNG, W. B.; TITAS, M.; KLUGE, M. A.; WANG, N.; PALMISANO, J.; MILBURY, P. E.; BLUMBERG, J. B.; VITA, J. A. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. **Am J Clin Nutr**. V. 93, n. 5, p. 934 - 940, 2011.

DOURMISHEV, L. A.; RUSINOVA, D.; BOTEV, I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. **Indian Dermatol Online J**. v. 4, n. 1, p.12-17, 2013.

DUFFY, J. F.; CZEISLER, C. A. Effect of Light on Human Circadian Physiology. **Sleep Med Clin**. V. 4, n. 2, p. 165-177, 2009.

DUTHIE, S. J.; JENKINSON, A. M.; CROZIER, A.; MULLEN, W.; PIRIE, L.; KYLE, J.; YAP, L. S.; CHRISTEN, P.; DUTHIE, G. G. The effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. **Eur J Nutr**. v. 45, p.113-122, 2005.

EILERS, S.; BACH, D. Q.; GABER, R.; BLATT, H.; GUEVARA, Y.; NITSCHKE, K.; KUNDU, R. V.; ROBINSON, J. K. Accuracy of Self-report in Assessing Fitzpatrick Skin Phototypes I Through VI. **JAMA Dermatol**. v. 149, n. 11, p. 1289–1294, 2013.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Disponível em: https://oaspub.epa.gov/enviro/uv_search_v2?minx=81.25832&miny=37.25985&maxx=-81.12099&maxy=37.34178. Acesso em: 09/01/2018.

Euromonitor International. Sun Care in Australia. Disponível em: <http://www.euromonitor.com/sun-care-in-australia/report>. Acesso em: 02/12/2017.

FAGEON, L.; MOYAL, D.; COUTET, J.; CANDAU, D. Importance of sunscreen products spreading protocol and substrate roughness for in vitro sun protection factor assessment. **Int J Cosmet Sci.** v. 31, p. 405–417, 2009.

FAHLMAN, B. M.; KROL, E. S. Inhibition of UVA and UVB radiation-induced lipid oxidation by quercetin. **J Agric Food Chem.** v. 57, n. 12, p. 5301-5305, 2009.

FDA. 1978. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Establishment of a Monograph; Notice of Proposed Rulemaking, 43 Fed. Reg. 38206 (Aug. 25, 1978).

FDA. 1993. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Tentative Final Monograph; Proposed Rule, 58 Fed. Reg. 28194 (May 12, 1993).

FDA. Questions and Answers: FDA announces new requirements for over-the-counter (OTC) sunscreen products marketed in the U.S. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandingover-the-countermedicines/ucm258468.htm>. Acesso em 04/01/2018.

FELLER, L.; KHAMMISSA, R. A. G.; KRAMER, B.; ALTINI, M.; LEMMER, J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. **Head Face Med.** v. 12, n. 11, p. 1-7, 2016.

FELS, D. Endogenous physical regulation of population density in the freshwater protozoan *Paramecium caudatum*. **Sci Rep.** v. 7, n. 13800, p. 1-6, 2017.

FERREIRA, S. L.; BRUNS, R. E.; FERREIRA, H. S.; MATOS, G. D.; DAVID, J. M.; BRANDÃO, G. C.; DA SILVA, E. G.; PORTUGAL, L. A.; DOS REIS, P. S.; SOUZA, A. S.; DOS SANTOS, W. N. Box-Behnken design: an alternative for the optimization of analytical methods. **Anal Chim Acta.** v. 597, n. 2, p. 179-186, 2007.

FERRERO, L.; PISSAVINI, M.; DOUCET, O. How a calculated model of sunscreen geometry can explain in vitro and in vivo SPF variation. **Photochem Photobiol Sci.** v. 9, n. 4, p.540-551, 2010.

FERREYRA, M. L. F.; RIUS, S. P.; CASATI, P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. **Frontiers in Plant Science.** V. 3, n. 222, p. 1-15, 2012.

FIGUEIREDO, S. A. Desenvolvimento e validação de ensaios in vitro usando culturas de células imortalizadas e primárias para avaliação da eficácia fotoprotetora de protetores solares empregando como parâmetros de medida as alterações induzidas na pele pelas radiações UVA e UVB, 2016. 120f. (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

FITZPATRICK, T. B.; MOSHER, D. B. Pigmentação cutânea e distúrbios do metabolismo da melanina. In: ISSELBACHER, Kurt J. et al. *Medicina interna*. 9a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.

FITZPATRICK, T. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol**. v. 124, p. 869-871, 1988.

FLAMMER, A. J.; MARTIN, E. A.; GOSSL, M.; WIDMER, R. J.; LENNON, R. J.; SEXTON, J. A.; LOEFFLER, D.; KHOSLA, S.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Polyphenol-rich cranberry juice has a neutral effect on endothelial function but decreases the fraction of osteocalcin-expressing endothelial progenitor cells. **Eur J Nutr**. v. 52, p. 289–96, 2013.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R. Protetores Solares. **Quim Nov**. n. 1, p. 153-158, 2007.

FREDERICE, R.; FERREIRA, A. P. G.; GEHLEN, M. H. Molecular fluorescence in silica particles doped with quercetin-Al³⁺ complexes. **Braz Chem Soc**. v. 21, n. 7, p. 1213-1217, 2010.

FONSECA, L.L.; OLIVEIRA, P.B. A planta de mirtilo: morfologia e fisiologia. Divulgação **AGRO**. v. 556, n. 2, p. 1-26, 2007.

FUJIKAKE, K.; TAGO, S.; PLASSON, R.; NAKAZAWA, R.; OKANO, K.; MAEZAWA, D.; MUKAWA, T.; KURODA, A.; ASAKURA, K. Problems of in vitro SPF measurements brought about by viscous fingering generated during sunscreen applications. **Skin Pharmacol Physiol**. v. 27, n. 5, p. 254-262, 2014.

GANESAN K, XU B. A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans. **Nutrients**. v. 9, n. 455, p. 1-17, 2017.

GAROLI, D.; PELIZZO, M. G.; BERNARDINI, B.; NICOLOSI, P.; ALAIBAC, M. Sunscreen tests: correspondence between in vitro data and values reported by the manufacturers. **J Dermatol Sci**. v. 52, n. 3, p. 193-204, 2008.

GAROLI, D.; PELIZZO, M. G.; NICOLOSI, P.; PESERICO, A.; TONIN, E.; ALAIBAC, M. Effectiveness of different substrate materials for in vitro sunscreen tests. **J Dermatol Sci**. v. 56, n. 2, p. 89-98, 2009.

GENETIC HOME REFERENCES. Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/nonbullous-congenital-ichthyosiform-erythroderma>. Acesso em: 15/11/2017.

GERS-BARLAG, H.; KLETTE, E.; WITTERN, K. P. How reproducible are in vitro transmittance measurements. **SÖFW Journal**. v. 130, p. 2-11, 2004.

GIA. GLOBAL INDUSTRY ANALYSTS. Sun care products – a strategic business report. Disponível em: <http://www.strategyr.com/pressMCP-6158.asp>. Acesso em 21/09/2017.

GILBERT, Scott. F. *Developmental Biology*. 6a Ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2000.

GLAZER, A. M.; WINKELMANN, R. R.; FARBERG, A. S.; RIGEL, D. S. Analysis of Trends in US Melanoma Incidence and Mortality. **JAMA Dermatol.** v. 153, n. 2, p. 225-226, 2017.

GODINHO, M. M.; HOSSY, B. H.; NIEMEYER-CORBELLINI, J. P.; RAMOS-E-SILVA, M. Perfil dos filtros solares utilizados nos fotoprotetores no Brasil. **Surg Cosmet Dermatol.** v. 9, n. 3, p. 242-246, 2017.

GONÇALVES, N. P.; DE LUCENA, E. M. P.; BONILLA, O. H.; DA SILVEIRA, M. R. S. Polyphenols and antioxidant activity of four fruits native to the coast of Ceara under different maturation stages. **Rev Bras Frutic.** v.39, n.1, p. 1-7, 2017.

GORDON, L. G.; ROWELL, D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. **Eur. J. Cancer. Prev.** v. 24, n. 2, p. 141-149, 2015.

GOUVÊA, M. M.; LIMA, G. S.; SILVA, N. A. A.; PEREIRA, N.; ANNIBAL, D.; MARQUES, F. F. DE C. Aplicação da radiação ultravioleta como forma de contribuição para a química verde e construção de um reator fotoquímico alternativo e de baixo custo, para pré-tratamento de amostras. **Quím Nova**, v.37, n.2, p. 337-343, 2014.

GRADY, L. D. Zinc oxide in face powders. **J Soc Cosm Chem.** v. 1, p. 17-21, 1947.

GU, L.; KELM, M. A.; HAMMERSTONE, J. F.; BEECHER, G.; HOLDEN, J.; HAYTOWITZ, D.; GEBHARDT, S.; PRIOR, R. L. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. **J Nutr.** v.134, p. 613–617, 2004.

GUVEN, M.; BARNOUIN, K.; SNIJDERS, A. P.; KARRAN, P. Photosensitized UVA-Induced Cross-Linking between Human DNA Repair and Replication Proteins and DNA Revealed by Proteomic Analysis. **J Proteome Res.** v. 15, n. 12, p. 4612-4623, 2016.

GUY, G. P.; MACHLIN, S. R.; EKWEME, D. U.; YABROFF, K. R. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. **Am J Prev Med.** v. 48, n. 2, p. 183-187, 2015.

HALLIDAY, G. M.; BYRNE, S. N.; DAMIAN, D. L. Ultraviolet A radiation: its role in immunosuppression and carcinogenesis. **Semin Cutan Med Surg.** v. 30, n.4, p. 214-221, 2011.

HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4a Ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2007.

HAN, C.; SRIVASTAVA, A. K.; CUI, T.; WANG, Q. E.; WANI, A. A. Differential DNA lesion formation and repair in heterochromatin and euchromatin. **Carcinogenesis**. v. 37, p. 2, p.129-38, 2016.

HARRIS, Maria Inês Nogueira Camargo. *Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento*. 3. Ed. São Paulo: Senac, 2009.

HARRISON, G. I.; YOUNG, A. R. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. **Methods**. v. 28, n. 1, p. 14-19, 2002.

HASHIZUME, H. Skin Aging and Dry Skin. **J Dermatol**. v. 31, n. 8, p. 603-609, 2004.

HAYDAR, K.; BURKHART, C. G. Sunscreen regulations and use of anti-inflammatory agents in sunscreens. **Dermatol Online J**. v. 19, n. 14, 2013.

HEINRICH, U.; TRONNIER, H.; KOCKOTT, D.; KUCKUK, R.; HEISE, H. M. Comparison of sun protection factors determined by an in vivo and different in vitro methodologies: a study with 58 different commercially available sunscreen products. **Int J Cosmet Sci**. v. 26, n. 2, p. 79-89, 2004.

HERSCHEL W. Experiments on the Refrangibility of the Invisible Rays of the Sun. **Philos. Trans. R. Soc. London**. v. 90, p. 284–292, 1800.

HILTON, Lisa. *Elizabeth I – uma biografia*. 1a Ed. Rio de Janeiro: Zahar, 2016.

HOAT, S.B. Development of the stratum corneum. **Br J Dermatol**. v.171, n. 2-5, 2014.

HOJEROVÁ, J.; MEDOVČÍKOVÁ, A.; MIKULA, M. Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. **Int J Pharm**. v. 408, n.1, p. 27-38, 2011.

HOLICK, M. F. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. **Anticancer Res**. v. 36, n. 3, p. 1345-1356, 2016.

HOLTERHUES, C.; DE VRIES, E.; LOUWMAN, M. W.; KOLIJENOVIC, S.; NIJSTEN, T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands. **J Invest Dermatol**. v. 130, n. 7, p. 1807–1812, 2010.

- HOLZER, A. M.; ELMETS, C. A. The Other End of the Rainbow: Infrared and Skin. *The J Invest dermatol.* v. 130, n. 6, p. 1496-1499, 2010.
- HWANG, Y. J.; PARK, H. J.; HAHN, H. J.; KIM, J. Y.; KO, J. H.; LEE, Y. W.; CHOE, Y. B.; AHN, K. J. Immediate pigment darkening and persistent pigment darkening as means of measuring the ultraviolet A protection factor in vivo: a comparative study. *Br J Dermatol.* v. 64, n. 6, p. 1356-1361, 2011.
- HWANG, Y. P.; OH, K. N.; YUN, H. J.; JEONG, H. G. The flavonoids apigenin and luteolin suppress ultraviolet A-induced matrix metalloproteinase-1 expression via MAPKs and AP-1-dependent signaling in HaCaT cells. *J Dermatol Sci.* v. 61, n. 1, p. 23-31, 2011.
- IMOKAWA, G.; ISHIDA, K. Biological Mechanisms Underlying the Ultraviolet Radiation-Induced Formation of Skin Wrinkling and Sagging I: Reduced Skin Elasticity, Highly Associated with Enhanced Dermal Elastase Activity, Triggers Wrinkling and Sagging. *Int J Mol Sci.* v.16, n. 4, p. 7753-7775, 2015.
- INAL, E. M.; KAHRAMAN, A.; KÖKEN, T. Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A. *Clin Exp Dermatol.* v. 26, n. 6, p. 536-539, 2001.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2011. 118p.
- IYAMA, T.; WILSON, D. M. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair.* v.12, n. 8, p. 620-636, 2013.
- JABLONSKI, N. G.; CHAPLIN, G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* v. 107, n. 2, p. 8962-8968, 2010.
- JAITLEY, S.; SARASWATHI, T. Pathophysiology of Langerhans cells. *J Oral Maxillofac Pathol* v. 16, n. 2, p. 239-244, 2012.
- JAKI, T.; VASILEIOU, D. Factorial versus multi-arm multi-stage designs for clinical trials with multiple treatments. *Stat Med.* v. 36, n. 4, p. 563-580, 2017.
- JANSEN, R.; OSTERWALDER, U.; WANG, S. Q.; BURNETT, M.; LIM, H. W. Photoprotection: part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. *J Am Acad Dermatol,* v. 69, n. 6, p. 1-14, 2013.
- JIANG, Q.; CAO, C.; ZHOU, C.; SONG, X.; HEALEY, S.; KOUTTAB, N.; CHU, W.; XU, A.; BI, Z.; WAN, Y. Quercetin attenuates UV- and H₂O₂-induced decrease of collagen type I in cultured human lens epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* v. 24, n. 2, p.164-174, 2008.

JIANG, Y.; RABBI, M.; KIM, M.; KE, C.; LEE, W.; CLARK, R. L.; MIECZKOWSKI, P. A.; MARSZALEK, P. E. UVA Generates Pyrimidine Dimers in DNA Directly. **Biophys J.** v. 96, p. 1151–1158, 2009.

JONES, G.; PROSSER, D. E.; KAUFMANN, M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. **J Lipid Res.** v.55, n.1, p.13-31, 2014.

JUNGFER, E.; ZIMMERMANN, B. F.; RUTTKAT, A.; GALENSA, R. Comparing procyanidins in selected vaccinium species by UHPLC-MS (2) with regard to authenticity and health effects. **J Agric Food Chem.** v. 60, p. 9688–9696, 2012.

JUZENIENE, A.; MOAN, J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. **Dermatoendocrinol.** v.4, n. 2, p. 109-117, 2012.

KABIR, Y.; SEIDEL, R.; MCKNIGHT, B.; MOY, R. DNA repair enzymes: an important role in skin cancer prevention and reversal of photodamage-a review of the literature. **J Drugs Dermatol.** v. 14, n. 3, p. 297-303, 2015.

KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **Eur J Dermatol.** v. 12, n. 4, p. 390-399, 2002.

KARIMIPOUR, D. J.; RITTIÉ, L.; HAMMERBERG, C.; MIN, V. K.; VOORHEES, J. J.; ORRINGER, J. S.; SACHS, D. L.; HAMILTON, T.; FISHER, G. J. Molecular analysis of aggressive microdermabrasion in photoaged skin. **Arch Dermatol.** v.145, n. 10, p. 1114-1122, 2009.

KARRAN, P.; BREM, R. Protein oxidation, UVA and human DNA repair. **DNA Repair.** v. 44, p. 178-185, 2016.

KARTHIKEYAN RAMASAMY, MOHANA SHANMUGAM, AGILAN BALUPILLAI, KANIMOZHI GOVINDHASAMY, SRITHAR GUNASEELAN, GANESAN MUTHUSAMY, BEUALAH MARY ROBERT, RAJENDRA PRASAD NAGARAJAN. Ultraviolet radiation-induced carcinogenesis: Mechanisms and experimental models. **J Radiat Cancer Res.** v. 8, n. 1, p. 4-19, 2017.

KATALINIC, V.; MILOS, M.; KULISIC, T.; JUKIC, M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. **Food Chem.** v. 94, n.4, p. 550-557, 2006.

KIM, I. Y.; HE, Y. Y. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: regulation of DNA repair and inflammation. **Genes Dis.** v.1, p. 188-198, 2014.

KIM, M. J.; OHN, J.; KIM, J. H.; KWAK, H. K. Effects of freeze-dried cranberry powder on serum lipids and inflammatory markers in lipopolysaccharide treated rats fed an atherogenic diet. **Nutr Res Pract.** v. 5, p. 404–411, 2011.

KISELOVA, Y.; IVANOVA, D.; CHERVENKOV, T.; GEROVA, D.; GALUNSKA, B.; YANKOVA, T. Correlation between the in vitro antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Bulgarian herbs. **Phytother Res.** v. 20, n. 11, p. 961-965, 2006.

KOBER, J.; GUGERELL, A.; SCHMID, M.; KAMOLZ, L-P.; KECK, M. Generation of a Fibrin Based Three-Layered Skin Substitute. **Biomed Res Int.** v. 2015, p.1-8, 2015.

KOCH, S.; PETTIGREW, S.; STRICKLAND, M.; SLEVIN, T.; MINTO, C. Sunscreen Increasingly Overshadows Alternative Sun-Protection Strategies. **J Cancer Educ.** v. 32, n. 3, p. 528-531, 2017.

KORAĆ, R. R.; KHAMBHOLJA, K. M. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. **Pharmacogn Rev.** v. 5, n. 10, p. 164-173, 2011.

KRIEG, T.; AUMAILLEY, M. The extracellular matrix of the dermis: flexible structures with dynamic functions. **Exp Dermatol.** v. 20, n. 8, p.689-695, 2011.

KRIPKE, M. L.; FISHER, M. S. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. **J Natl Canc Inst.** v. 57, n.1, p. 211-215, 1976.

KRYSTON, T. B.; GEORGIEV, A. B.; PISSIS, P.; GEORGAKILAS, A. G. Role of the oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. **Mutat Res.** v. 711, n.1-2, p.193-201, 2011.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. **The Scientific World Journal.** v. 2013, n. 162750, 2013.

LATHA, M. S.; MARTIS, J. SHOBHA, V.; SHINDE, RUTUJA. S. S.; BANGERA, S.; KRISHNANKUTTY, B.; BELLARY, S.; VARUGHESE, S.; RAO, P.; NAVEEN, B. R. Sunscreening Agents: a review. **J Clin Aesthet Dermatol.** v.6, n.1, p.16-26, 2013.

LAZARETH, V. Management of Non-melanoma Skin Cancer. **Semin Oncol Nurs.** v. 29, n. 3, p. 182-194, 2013.

LEE, I. T.; CHAN, Y. C.; LIN, C. W.; LEE, W. J.; SHEU, W. H. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with type 2 diabetes. **Diabet Med.** v. 25, p. 1473–1477, 2008.

LEITER, U.; EIGENTLER, T.; GARBE, C. Epidemiology of skin cancer. **Adv Exp Med Biol.** v. 810, p. 120-140, 2014.

LENTH, R. V. Response-Surface Methods in R, Using rsm. **J Stat Softw.** v. 32, n. 7, 2009.

LEWIS, W.; SIMANYI, E.; LI, H.; THOMPSON, C. A.; NASTI, T. H.; JALEEL, T.; XU, H.; YUSUF, N. Regulation of ultraviolet radiation induced cutaneous photoimmunosuppression by Toll-like receptor-4. **Arch Biochem Biophys.** v. 508, n.2, p. 171-177, 2011.

LIM, Henry. W.; HÖNIGSMAN, Herbert; HAWK, John. L. M. *Photodermatology*. 1a Ed. Nova Iorque: Informa Healthcare, 2007.

LODISH, Harvey; BERK, Arnold; ZIPURSKY, S. Laurence.; MATSUDAIRA, Paul; BALTIMORE, David; DARNELL, James. *Molecular Cell Biology*. 4a Ed. Nova Iork: W. H. Freeman, 2000.

LOPEZ-OJEDA, W.; OAKLEY, A. M. Anatomy, Skin (Integument). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>. Acesso em: 18/12/2017.

LOTT, D. L.; STANFIELD, J.; SAYRE, R. M.; DOWDY, J. C. Uniformity of sunscreen product application: a problem in testing, a problem for consumers. **Photodermatol Photoimmunol Photomed.** v.19, n. 1, p.17–20, 2003.

MAIER, T. C.; KORTING, H. C. Sunscreens – Which and What for? **Skin Pharmacol Physiol.** v.18, p. 253–262, 2005.

MALEŠEV, D.; KUNTI, V. Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions. **J Serb Chem Soc.** v. 72, n. 10, p. 921–939, 2007.

MANSUR, J.S.; BREDER, M.N.R.; MANSUR, M.C.; AZULAY, R.D. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **An Bras Dermatol.** v. 61, n. 3, p. 121-124, 1986.

MARKHAN, K. R.; RYAN, K. G.; BLOOR, S. J.; MITCHELL, K. A An increase in the luteolin: apigenin ratio in *Marchantia polymorpha* on UV - B enhancement. **Phytochemistry.** v. 48, p.791-794,1998.

MATTA, J. L.; RODRIGUEZ, G.; VILLA, J.; RUIZ, A. The Role of DNA Repair Capacity in Melanoma Skin Cancer Risk in a Population Chronically Exposed to High Levels of Sunlight. **Ochsner J.** v. 10, n. 2, p. 75-82, 2010.

MATTHEWS, Y. J., G. M. HALLIDAY, T. A. PHAN AND D. L. DAMIAN. A UVB wavelength dependency for local suppression of recall immunity in humans demonstrates a peak at 300 nm. **J Invest Dermatol**. v.130, n.6, p.1680–1684, 2010 a.

MATTHEWS, Y. J., HALLIDAY, G. M.; PHAN, T. A.; DAMIAN, D. L. Wavelength dependency for UVA-induced suppression of recall immunity in humans. **J Dermatol Sci**. v.59, n. 192–197, 2010 b.

McFARLAND, C. D.; KOROLEV, K. S.; KRYUKOV, G. V.; SUNYAEV, S. R.; MIRNY, L. A. Impact of deleterious passenger mutations on cancer progression. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.110, n. 8, p. 2910-2915, 2013.

MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. **Nutr Rev**. v. 65, p. 490 –502, 2007).

MEAD, M. N. Arsenic: In Search of an Antidote to a Global Poison. **Environ Health Perspect**.v. 113, n. 6, p. 378–386, 2005.

MENDONÇA, Marco Aurélio Moraes, de. *Investigação da cintilação ionosférica no Brasil e seus efeitos no posicionamento por GNSS*. **2013. 144f**. Dissertação (Mestrado em Ciências Cartográficas) - Universidade Estadual Paulista - Campus de Presidente Prudente Faculdade de Ciências e Tecnologia, São Paulo.

MENG, X.; MA, Q.; BAI, H.; WANG, Z.; HAN, C.; WANG, C. Simultaneous separation and determination of 15 organic UV filters in sunscreen cosmetics by HPLC-ESI-MS/MS. **Int J Cosmet Sci**. v. 39, n. 4, p. 386-392, 2017.

MILESI, S. S.; GUTERRES, S. S. Fatores determinantes da eficácia de fotoprotetores. **Caderno de Farmácia**. v. 18, n. 2, p. 81-87, 2002.

MILONE, A. C.; WUENSCHÉ, C. A.; RODRIGUES, C. V.; JABLONSKI, F. J.; CAPELATO, H. V.; VILAS-BOAS, J. W.; CECATTO, J. R.; NETO, T. V. Introdução à astronomia e astrofísica. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Divisão de Astrofísica. INPE: São José dos Campos, 2013.

MIZUNO, M.; KUNIMOTO, K.; NARU, E.; KAMEYAMA, K.; FURUKAWA, F.; YAMAMOTO, Y. The effects of continuous application of sunscreen on photoaged skin in Japanese elderly people – the relationship with the usage. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. v.9, p.95-105, 2016.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **An Bras Dermatol**. v. 84, n.3, p. 263-269, 2009.

MONTEIRO, E. O. Filtros solares e fotoproteção. **RBM Especial Dermatologia e Cosmiatria**. v.67, p. 5-18, 2010.

MONTELLA A, GAVIN A, MIDDLETON R, AUTIER, P.; BONIOL, M. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. **Eur J Cancer**. v. 45, n. 13, p. 2360–2660, 2009.

MOYAL, D. D.; FOURTANIER, A. M. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet - simulated radiation and natural sunlight – induced immunosuppression in human beings. **J Acad Dermatol**. v. 58, n.5, p.149-154, 2008.

MOYAL, D.; REFRÉGIER, J. L.; CHARDON, A. In vivo measurement of the photostability of sunscreen products using diffuse reflectance spectroscopy. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. V. 18, n. 1, p. 14-22, 2002.

MUKHERJEE, M.; BANDYOPADHYAY, P.; KUNDU, D. Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. **Journal of Indian Society of Periodontology**. v.18, n. 2, p.136-139, 2014.

MURILLO, E.; BRITTON, G. B.; DURANT, A. A. Antioxidant activity and polyphenol content in cultivated and wild edible fruits grown in Panama. **J Pharm Bioallied Sci**. v. 4, n. 4, p. 313–317, 2012.

MUTHUMANI, T.; SUDHAHAR, V.; MUKHOPADHYAY, T. Review on Sunscreens and Sun Protection factor. **Res J Topic Cosmet Sci**. v. 6, n. 2, 2015.

NASH, J. F.; TANNER, P. R. Relevance of UV filter/sunscreen product photostability to human safety. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. v. 30, n. 2-3, p. 88-95, 2014.

NASA (2016). The Sun. Disponível em: <https://www.nasa.gov/sun>. Acesso em: 21/10/2017.

NORVAL, M. Effects of solar radiation on the human immune system. **Photochem Photobiol**. v. 63, p. 28-40, 2001.

OMS (2003). Organização Mundial de Saúde. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>. Acesso em: 07/05/2017.

OSTERWALDER, U. AND HERZOG, B. Sun protection factors: worldwide confusion. **Br J Dermatol**. v. 161, p.13–24, 2009.

PACHOLCZYK, M.; CZERNICKI, J.; FERENC, T. The effect of solar ultraviolet radiation (UVR) on induction of skin cancers. **Med Pr**. v. 67, n. 2, p. 255-66, 2016.

PADEKEN, J.; ZELLER, P.; GASSER, S. M. Repeat DNA in genome organization and stability. **Curr Opin Genet Dev**. v. 31, p. 12-19, 2015.

PANDEL, R.; POLJŠAK, B.; GODIC, A.; DAHMANE, R. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. **ISRN Dermatol**. v. 2013, n. 930164, 2013.

PANICH, U.; SITTITHUMCHAREE, G.; RATHVIBOON, N.; JIRAWATNOTAI, S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. **Stem Cells Int**. v. 2016, p. 1-4, 2016.

PANIKER, N. V.; SRIVASTAVA, S. K.; BEUTLER, E. 1970. Glutathione metabolism of the red cells. Effect of glutathione reductase deficiency on the stimulation of hexose monophosphate shunt under oxidative stress. **Biochim Biophys Acta**. V. 215, p 456–460, 1970.

PARK, B.; HWANG, E.; SEO, S. A.; CHO, J. G.; YANG, J. E.; YI, T. H. Eucalyptus globulus extract protects against UVB-induced photoaging by enhancing collagen synthesis via regulation of TGF- β /Smad signals and attenuation of AP-1. **Arch Biochem Biophys**. v.24, n. 639, p. 31-39, 2017.

PELIZZO, M.; ZATTRA, E.; NICOLOSI, P.; PESERICO, A.; GAROLI, D.; ALAIBAC, M. *In Vitro* Evaluation of Sunscreens: An Update for the Clinicians. **ISRN Dermatol**. v.2012, n. 352135, p. 1-4, 2012.

PETERSEN, B.; WULF, H. C. Application of sunscreen--theory and reality. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. v 30, n. 2-3, p. 96-101 2014.

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. **Indian J Clin Biochem**. v. 30, n. 1, p. 11-26, 2015.

PHILIPS, N.; AULER, S.; HUGO, R.; GONZALEZ, S. Beneficial Regulation of Matrix Metalloproteinases for Skin Health. **Enzyme Res**. v. 2011, n. 427285, 2011.

PITTAS AG, HARRIS SS, STARK PC, DAWSON-HUGHES B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. **Diabetes Care**. v. 30, p. 980–986, 2007.

PITTAYAPRUEK, P.; MEEPHANSAN, J.; PRAPAPAN, O.; KOMINE, M.; OHTSUKI, M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. **Int J Mol.** v.7, n. 6, p. 868.

PIZZINO, G.; IRRERA, N.; CUCINOTTA, M.; PALLIO, G.; MANNINO, F.; ARCORACI, V.; SQUADRITO, F.; ALTAVILLA, D.; BITTO, A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxid Med Cell Longev.** v. 2017, p. 1-13, 2017.

POKORSKI, Mieczyslaw. *Advances in Clinical Science. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 1a Ed. Opole: Springer, 2016.

POLEWSKIA, M. A.; KRUEGERAB, C. G.; REEDAB, J. D.; LEYERC, G. Ability of cranberry proanthocyanidins in combination with a probiotic formulation to inhibit in vitro invasion of gut epithelial cells by extra-intestinal pathogenic E. coli. **Journal of Functional Foods.** v. 25, p. 123-134, 2016.

POUR, N. S.; SAEEDI, M.; SEMNANI, M. K.; AKBARI, J. Sun Protection for Children: A Review. **J Pediatr Rev.** v. 3, n. 1, p.1-7, 2015.

PROST-SQUARCIONI, C.; FRAITAG, S.; HELLER, M.; BOEHM, N. Functional histology of dermis. **Ann Dermatol Venereol.** v. 135, n. 1-2, p. 1-16, 2008.

QUAN, T.; LITTLE, E.; QUAN, H.; VOORHEES, J. J.; FISHER, G. J. Elevated Matrix Metalloproteinases and Collagen Fragmentation in Photodamaged Human Skin: Impact of Altered Extracellular Matrix Microenvironment on Dermal Fibroblast Function. **J Invest Dermatol.** v.133, n. 5, p. 1362-1366, 2016.

QUAN, T.; QIN, Z.; XIA, W.; SHAO, Y.; VOORHEES, J. J.; FISHER, G. J. Matrix-degrading Metalloproteinases in Photoaging. **J Invest Dermatol.** v.14, n. 1, p. 20-24, 2009.

RAFIEEPOUR, A.; GHAMARI, F.; MOHAMMADBEIGI, A.; ASGHARI, M. Seasonal Variation in Exposure Level of Types A and B Ultraviolet Radiation: An Environmental Skin Carcinogen. **Ann Med Health Sci Res.** v.5, n.2, p.129-133, 2015.

RAHAL A, KUMAR A, SINGH V.; YADAV, B.; TIWARI, R.; CHAKRABORTY, S.; DHAMA, K. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. **Biomed Res Int.** v. 2014, p. 1-19, 2014.

RAHMAN K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging.** v. 2, n. 2, p. 219-236, 2007.

RAI, R.; SHANMUGA, S. C.; SRINIVAS, C. Update on Photoprotection. **Indian J Dermatol.** v. 57, n. 5, p. 335-342, 2012.

RANDHAWA, M.; SEO, I.; LIEBEL, F.; SOUTHALL, M. D.; KOLLIAS, N.; RUVOLO, E. Visible Light Induces Melanogenesis in Human Skin through a Photoadaptive Response. **PLoS ONE.** v. 10, n. 6, p. 1-14, 2016.

RASS, K.; REICHRATH, J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. **Adv Exp Med Biol.** v. 624, p. 162-178, 2008.

RASTRELLI, M.; TROPEA, S.; ROSSI, C. R.; ALAIBAC, M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. **In Vivo.** v. 28, n. 6, p. 1005-1011, 2014.

RENA, S.; BYRNE, S. N.; MACDONALD, L. J.; CHAN, C.Y.; HALLIDAY, G.M. Ultraviolet B suppresses immunity by inhibiting effector and memory t cells. **Am J Pathol.** v. 17, n.4, p. 993-1004, 2008.

RIDKY, T. W. Non-melanoma skin cancer. **J Am Acad Dermatol.** v. 57, p. 484–501, 2007.

RIGEL, Darrel S. *Cancer of the skin.* 2a Ed. Utah: Elsevier, 2011.

RIVAS, M.; ROJAS, E.; ARAYA, M.C.; CALAF, G. M. Ultraviolet light exposure, skin cancer risk and vitamin D production. **Oncol Lett.** v.10, p. 2259-2264, 2015.

RIVLIN, N.; BROSH, R.; OREN, M.; ROTTER, V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. **Genes Cancer.** v.2, n. 4, p. 466-474, 2011.

ROCHETTE, P. J.; THERRIEN, J. P.; DROUIN, R.; PERDIZ, D.; BASTIEN, N.; DROBETSKY, E. A.; SAGE, E. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers form predominantly at thymine-thymine dipyrimidines and correlate with the mutation spectrum in rodent cells. **Nucleic Acids Res.** v.31, p. 2786-2794, 2003.

ROGERS, H. W.; WEINSTOCK, M. A.; FELDMAN, S. R.; COLDIRON, B. M. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. **JAMA Dermatol.** v. 151, n. 10, p. 1081-1086, 2015.

ROMANOVSKY, A. A. Skin temperature: its role in thermoregulation. **Acta Physiol (Oxf).** v. 210, n. 3, p. 498-507, 2014.

RUEL, G.; POMERLEAU, S.; COUTURE, P.; LAMARCHE, B.; COUILLARD, C. Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. **Metabolism**. v. 54, p. 856–861, 2005.

RUVOLO, J. E.; KOLLIAS, N.; COLE, C. New noninvasive approach assessing *in vivo* sun protection factor (SPF) using diffuse reflectance spectroscopy (DRS) and *in vitro* transmission. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. v. 30, n. 4, p. 202-211, 2014.

SAGE, E.; GIRARD, P. M.; FRANCESCONI, S. Unraveling UVA-induced mutagenesis. **Photochem Photobiol Sci**. v. 11, n.1, p. 74-80, 2012.

SÁNCHEZ, C. Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms. **Synth Syst Biotechnol**. v. 2, n. 1, p. 13-22, 2017.

SÁNCHEZ, G.; NOVA, J.; RODRIGUEZ-HERNANDEZ, A. E.; MEDINA, R.D.; SOLORZANO-RESTREPO, C.; GONZALEZ, J.; OLMOS, M.; GODFREY, K.; AREVALO-RODRIGUEZ, I. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 25, n. 7, 2017.

SAYRE, R. M.; AGIN, P.P.; LEVEE, G.J.; MARLOWE, E. Comparison of *in vivo* and *in vitro* testing of sunscreens formula. **Photochem. Photobiol**. v. 29, p. 559-566. 1979.

SCALIA S.; MEZZENA, M.; BIANCHI, A. Comparative evaluation of different substrates for the *in vitro* determination of sunscreen photostability: spectrophotometric and HPLC analyses. **Int J Cosmet Sci**. v. 32, n. 1, p. 55-64, 2010.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. Sun protection factor: meaning and controversies. **An Bras Dermatol**. v. 86, n. 3, p. 507-515, 2011.

SCHALKA, S.; STEINER, D.; RAVELLI, F. N.; STEINER, T.; COBÉRIO, T. A.; MARÇON, C. R.; AYRES, E. L.; ADDOR, F. A. S.; MIOT, H. A.; PONZIO, H.; DUARTE, I.; NEFFÁ, J.; CUNHA, J. A. J.; BOZA, J. C.; SAMORANO, L. DE P.; CORRÊA, M. P.; MAIA, M.; NASSER, N.; LEITE, O. M. R. R.; LOPES, O. S.; OLIVEIRA, P. D.; MEYER, R. L. B.; CESTARI, T.; REIS, V. M. SILVA DOS, REGO, V. R. P. A. Brazilian Consensus on Photoprotection. **An Bras Dermatol**. v.89, n. 6, p. 1-75, 2014.

SCHUCH, A. P.; MORENO, N. C.; SCHUCH, N. J.; MENCK, C. F. M.; GARCIA, C. C. M. Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. **Free Radic Biol Med**. v. 107, p. 110-124, 2017.

SCHWARZ, T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells from disregarded T suppressor cell to highly respected regulatory T cells. **Photochem Photobiol**. v. 84, n.1, p. 10-18, 2008.

SEEDS, Michael. A.; BACKMAN, Dana. *Foundations of Astronomy*. 13 Ed. Connecticut: Cengage Learning, 2007.

SELYE, H. Stress and the General Adaptation Syndrome. **Br Med J**. v.1, n. 4667, p. 1383-92, 1950.

SHAATH, Nadim A. *The encyclopedia of ultraviolet filters*. 1a Ed. Nova Iorque: Allured Publishing Corporation; 2007.

SHEU, M. T.; LIN, C. W.; HUANG, M. C.; SHEN, C. H. HO, H. Correlation of In vivo and In vitro Measurements of Sun Protection Factor. **J Food Drug Anal**. v. 11, n. 2, p. 128-132, 2003.

SHIREEN, P. M.; MUJEEB, AV. V. M.; MURALEEDHARAN, K. Theoretical insights on flavanones as antioxidants and UV filters: A TDDFT and NLMO study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 170, p. 286-294, 2017.

SHOURIE, A.; TOMAR, P.; SRIVASTAVA, D.; CHAUHAN, R. Enhanced biosynthesis of quercetin occurs as A photoprotective measure in *Lycopersicon esculentum* mill. under Acute UV-B exposure. **Braz arch biol technol**. v. 57, n.3 p.317-325, 2014.

SIES, H (1985). Oxidative stress: introductory remarks. In **Oxidative Stress**, ed. H Sies, pp. 1–8. London: Academic.

SILVA, J. P.; COUTINHO, O. P. Free radicals in the regulation of damage and cell death - basic mechanisms and prevention. **Drug Discov Ther**. v. 4, n. 3, p. 144-67, 2010.

SIMPSON, C. L.; PATEL, D. M.; GREEN KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. **Nat Rev Mol Cell Biol**. v. 12, n. 9, p.565-580, 2011. doi:10.1038/nrm3175.

SINGH, L. C. G. K. High Altitude Dermatology. **Indian J Dermatol**. v. 62, n.1, p. 59-65, 2017.

SKROVANKOVA, S.; SUMCZYNSKI, D.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T.; SOCHOR, J. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. **Int J Mol Sci**. v. 16, n. 10, p. 24673–24706, 2015.

SKROVANKOVA, S.; SUMCZYNSKI, D.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T.; SOCHOR, J. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. **Int. J. Mol. Sci**. v. 16, p. 24673-24706, 2015.

SLINEY, D H. What Is Light? The Visible Spectrum and beyond. **Eye**. v.30, n.2, p 222–229, 2016.

SOHN, M.; MALBURET, C.; BAPTISTE, L.; PRIGL, Y. Development of a Synthetic Substrate for the in vitro Performance Testing of Sunscreens. **Skin Pharmacol Physiol**. v. 30, n. 3, p. 159-170, 2017.

SOUSA, R. Ser ou não ser [Zoela], eis a questão...in: Cadernos Terras Quentes. p. 17-25, 2011.

SOUZA, R. J. S. P.; CORRÊA, M. P.; FERREIRA, A. C. A.; MATTEDI, A. P.; REZENDE, M. L. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. **An Bras Dermatol**. v. 86, n. 4, p. 657-662, 2011.

STALLINGS, F.; LUPO, M. P. Practical Uses of Botanicals in Skin Care. **J Clin Aesthet Dermatol**. v. 2, n. 1, p. 36–40, 2009.

STAPLETON, A. E.; WALBOT, V. Flavonoids can protect maize DNA from the induction of ultraviolet radiation damage. **Plant Physiology**. V.105, n. 3, p. 881-889, 1994.

STEJNBORN, A. S.; BASTA, P.; TRZECIAK, J.; MICHALSKA, A.; KAFKAS, E. M.; ŚLUBOWSKA, D. W. Effects of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) supplementation on iron status and inflammatory markers in rowers. **J Int Soc Sports Nutr**. v. 14, n. 7, p 1-10, 2017.

SUGAWARA, T.; IWAMOTO, N.; AKASHI, M.; KOJIMA, T.; HISATSUNE, J.; SUGAI, M.; FURUSE, M. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. **J Dermatol Sci**. v.70, n.1, p.12-18, 2013.

SUN, J.; MARAIS, J. P.; KHOO, C.; LAPLANTE, K.; VEJBORG, R. M.; GIVSKOV, M.; TOLKER-NIELSEN, T.; SEERAM, N. P.; ROWLEY, D. C. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) oligosaccharides decrease biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli*. **J Funct Foods**. v.17, p. 235-242, 2015.

Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph; Extension of Effective Date; Reopening of Administrative Record, 65 Fed. Reg. 26319 (June 8, 2000); Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph; Partial Stay; Final Rule, 66 Fed. Reg. 67485 (Dec. 21, 2001).

SZABO, S.; TACHE, Y.; SOMOGYI, A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief “Letter” to the Editor of Nature. **Stress**. v. 15, n. 5, p. 472-478, 2012.

TADOKORO, T.; YAMAGUCHI, Y.; BATZER, J.; COELHO, S. G.; ZMUDZKA, B. Z.; MILLER, S. A.; WOLBER, R.; BEER, J. Z.; HEARING, V. J. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. **J Invest Dermatol.** v. 124, n. 6, p.1326-1332, 2005.

TERUYA, N.; DUARTE, S. B. Núcleos exóticos e síntese dos elementos químicos. **Quím Nova.** v.35, n.2, 2012.

THEIL, A. F.; NONNEKENS, J.; WIJGERS, N.; VERMEULEN, W.; GIGLIA-MARI, G. Slowly Progressing Nucleotide Excision Repair in Trichothiodystrophy Group A Patient Fibroblasts. **Mol Cell Biol.** v. 31, n. 17, p. 3630-3638, 2011.

THIESEN, L.; BACCARIN, T.; FISCHER-MULLER, A. F.; MEYRE-SILVA, C.; COUTO, A. G.; BRESOLIN, T. M.; SANTIN, J. R. Photochemoprotective effects against UVA and UVB irradiation and photosafety assessment of Litchi chinensis leaves extract. **J Photochem Photobiol B.** v. 167, p. 200-207, 2017.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. *Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.* 14a Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

TOSINI, G.; FERGUSON, I.; TSUBOTA, K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. **Mol Vis.** v. 22, p.61-72, 2016.

TRAN, T. N., SCHULMAN, J., & FISHER, D. E. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. **Pigment Cell Melanoma Res.** v. 21, n. 5, p. 509–516, 2008.

TROJAHN, C.; DOBOS, G.; LICHTERFELD, A.; BLUME-PEYTAVI, U.; KOTTNER J. Characterizing Facial Skin Ageing in Humans: Disentangling Extrinsic from Intrinsic Biological Phenomena. **Biomed Res Int.** v.2015, n.318586, 2015.

TSANG, A. H.; ASTIZ, M.; FRIEDRICHS, M.; OSTE, H. Endocrine Regulation of Circadian Physiology. **J Endocrinol.** v. 230, n. 1, p. 1-11, 2016.

UĞRLU, Z.; İŞİK, S. A.; BALANUYE, B.; BUDAK, E.; ELBAŞ, N.; KAV, S. Awareness of Skin Cancer, Prevention, and Early Detection among Turkish University Students. **Asia Pac J Oncol Nurs.** v. 3, n. 1, p. 93-97, 2016.

ULRICH, S. E. Sunlight and skin cancer: lessons from the immune system. **Mol Carcinog.** v. 46, n.8, p. 629-633, 2007.

URBACH, F. The historical aspects of sunscreens. **J Photochem Photobiol B**. v. 15, n. 64, p. 99-104, 2001.

VAID, M.; PRASADA, R.; SINGHA, T.; ELMETS, C. A.; XUA, H.; KATIYAR, S. Silymarin inhibits ultraviolet radiation-induced immune suppression through DNA repair-dependent activation of dendritic cells and stimulation of effector T cells. **Biochem Pharmacol**. v. 85, n.8, p. 1066-1076, 2013.

VALKO, M.; JOMOVA, K.; RHODES, C. J.; KUČA, K.; MUSÍLEK, K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. **Arch Toxicol**. v. 90, n. 1, p.1-37.

VANCHINATHAN, V.; LIM, H. W. A Dermatologist's Perspective on Vitamin D. **Mayo Clin Proc**. v. 87, n.4, p. 372-380, 2012.

VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; MOURA, J. B. F.; MANFREDINI, V.; BENFATO, M. S.; KUBOTA, L. T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim Nova**. v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

VASILEIOU, I.; KATSARGYRIS, A.; THEOCHARIS, S.; GIAGINIS, C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. **Nutr Res**. v. 33, p. 595–607, 2013.

VELASCO, M. V. R.; BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; SARRUF, F. D.; PINTO, C. A. S. O.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Novas metodologias para avaliação da eficácia fotoprotetora (in vitro) – revisão. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**. v. 32, n. 1, p. 27-34, 2011.

VERSCHOOTEN, L.; DECLERCQ, L.; GARMYN, M. Adaptative response to UVB damage: role of p53 protein. **Int J Cosmet Sci**. v. 28, p. 1-7, 2006.

VINSON, J. A.; BOSE, P.; PROCH, J.; KHARRAT, H. A.; SAMMAN, N. Cranberries and cranberry products: powerful in vitro, ex vivo, and in vivo sources of antioxidants. **J Agric Food Chem**. v. 56, p.5884–5891, 2008.

VO, T. H. N.; TRAN, N.; NGUYEN, D.; LE, L. An in silico study on antidiabetic activity of bioactive compounds in *Euphorbia thymifolia* Linn. **Springer Plus**. v. 5, n. 1359, p. 1-13, 2016.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. **Dermatoendocrinol**. v.5, n. 1, p. 51-108, 2013.

WANG, C. H.; FANG, C. C.; CHEN, N. C.; LIU, S. S.; YU, P. H.; WU, T. Y.; LEE, C.; C.; CHEN, S. C. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Intern Med.** v. 172, p. 988–996, 2012.

WANG, T. J.; PENCINA, M. J.; BOOTH, S. L.; JACQUES, P. F.; INGELSSON, E.; LANIER, K.; BENJAMIN, E.J.; D'AGOSTINO, R.B.; WOLF, M.; VASAN, R. S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation.** v. 117, n. 4, p. 503-511, 2008.

WANG, Z.; LI, J.; CHEONG, S.; BHASKAR, U.; AKIHIRO, O.; ZHANG, F.; DORDICK, J. S.; LINHARDT, R. J. Response surface optimization of the heparosan N-deacetylation in producing bioengineered heparin. **J Biotechnol.** v. 156, n. 3, p. 188–196, 2011.

WANI, T. A.; AHMAD, A.; ZARGAR, S.; KHALIL, N. Y.; DARWISH, I. A. Use of response surface methodology for development of new microwell-based spectrophotometric method for determination of atorvastatin calcium in tablets. **Chem Cent J.** v. 6, n. 134, 2012.

WE, R. Skin type classification systems old and new. **Dermatol Clin.** v. 27, n. 4, p. 529-533, 2009.

WEATHERHEAD, S. C.; FARR, P. M.; REYNOLDS, N. J. Spectral effects of UV on psoriasis. **Photochem Photobiol Sci.** v. 12, n. 1, p. 47-53, 2013.

WESTGARD, J. O.; LOTT, J. A. Precision and Accuracy: Concepts and Assessment by Method Evaluation Testing. **Critic Rev Clin Lab Sci.** v. 13, n. 4, p. 283-330, 1981.

WHITE, B. L.; HOWARD, L. R.; PRIOR, R. L. Impact of different stages of juice processing on the anthocyanin, flavonol, and procyanidin contents of cranberries. **J Agric Food Chem.** v. 59, p. 4692–4698, 2011.

WICKS, N. L.; CHAN, J. W.; NAJERA, J. A.; CIRIELLO, J. M.; OANCEA, E. UVA Phototransduction Drives Early Melanin Synthesis in Human Melanocytes. **Curr Biol.** v. 21, n. 22, p.1906-1911, 2011.

WILSON, K. E.; THOMPSON, J. E.; HUNER, N. P.; GREENBERG, B. M. Effects of ultraviolet-A exposure on ultraviolet-B-induced accumulation of specific flavonoids in *Brassica napus*. **Photochem Photobiol.** v. 73, n. 6, p. 678-84, 2001.

WOLOSİK, K.; ZAREBA, I.; SURAZYNSKI, A.; MARKOWSKA, A. The Possible Pre- and Post-UVA Radiation Protective Effect of Amaranth Oil on Human Skin Fibroblast Cells. **Pharmacogn Mag.** v.13, n. 2, 2017.

WOLPERT, S. Sun's core rotates four times faster than its surface. Disponível em: <https://phys.org/news/2017-08-sun-core-rotates-faster-surface.html>. Acesso em: 29/10/2017.

XIAO, S. D.; SHI, T. Is cranberry juice effective in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection of mice? **Chin J Dig Dis**. v. 4, p. 136–139, 2003.

XIAOJUN, Y.; MURPHY, B. T.; HAMMOND, G. B.; VINSON, J. A.; NETO, C. C. Antioxidant Activities and Antitumor Screening of Extracts from Cranberry Fruit (*Vaccinium macrocarpon*). **J. Agric. Food Chem**. v. 50, p. 5844–5849, 2002.

XIN QU, XIAOMIN ZHAO, and ZHIHUA. A new in vitro method to determine sun protection factor. **J Soc Cosmetic Chem**. v. 67, n. 2, p. 101-111, 2016.

YAMAGUCHI, Y.; HEARING, V. J. Melanocytes and Their Diseases. **Cold Spring Harb Perspec Med**. v. 4, n. 5, p. 1-18, 2014.

YOSHIDA, K.; KUBO, A.; FUJITA, H.; YOKOUCHI, M.; ISHII, K.; KAWASAKI, H.; NOMURA, T.; SHIMIZU, H.; KOUYAMA, K.; EBIHARA, T.; NAGAO, K.; AMAGAI, M. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**. v.134, n. 4, p.856-864, 2014.

YOUNG, A. R.; BOLES, J.; HERZOG, B.; OSTEWALDER, U.; BASCHONG, W. A sunscreen's labeled sun protection factor may overestimate protection at temperate latitudes: a human *in vivo* study. **J Investigative Dermatol**. v. 130, p. 2457-2462, 2010.

YOUNG, A. R.; CLAVEAU, J.; ROSSI, B. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. **J Am Acad Dermatol**. v. 76, N. 3, 2017.

YU, S. L.; LEE, S. K. Ultraviolet radiation: DNA damage, repair, and human disorders. **Mol Cell Toxicol**. v. 13, n. 1, p. 21-28, 2017.

YU, X-L.; HE, Y. Application of Box-Behnken designs in parameters optimization of differential pulse anodic stripping voltammetry for lead(II) determination in two electrolytes. **Sci Rep**. v.7, n.2789, p. 1-7, 2017.

ZAIDI, Z.; LANIGAN, S.W. (2010) Skin: Structure and Function. In: *Dermatology in Clinical Practice*. 1a Ed. London: Springer, 2010.

ZBYTEK, B.; CARLSON, J. A.; GRANESE, J.; ROSS, J.; MIHM, M. C.; SLOMINSKI, A. Current concepts of metastasis in melanoma. **Expert Rev Dermatol**. v. 3, n. 5, p.569-585, 2008.

ZEMAN, M. K.; CIMPRICH, K. A. Causes and Consequences of Replication Stress. **Nat Cell Biol** v. 16, n. 1, p. 2-9, 2014.

ZHU, X.; LI, N.; WANG, Y.; DING, L.; CHEN, H.; YU, Y.; SHI, X. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. **Oncol Rep.** v. 37, n. 1, p. 209-218, 2017.

ZHU, Y.; XIA, M.; YANG, Y.; LIU, F.; LI, Z.; HAO, Y.; MI, M.; JIN, T.; LING, W. Purified anthocyanin supplementati on improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. **Clin Chem.** v. 57, p. 1524–1533, 2011.