

MARIANA DAVID MIRANDA DE NORONHA

**TENDÊNCIAS MAIS RECENTES NA
FOTOPROTEÇÃO**

Orientador: Prof^a Doutora Catarina Rosado

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

MARIANA DAVID MIRANDA DE NORONHA

TENDÊNCIAS MAIS RECENTES NA FOTOPROTEÇÃO

Tese apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias – Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde.

Orientador: Prof^a Doutora Catarina Rosado

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Dr^a Catarina Rosado, minha professora e orientadora, pelos conhecimentos que me transmitiu ao longo do Mestrado e me fizeram criar uma forte ligação com a área da Dermofarmácia e por toda a sua disponibilidade e colaboração para a concretização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, pelo apoio e motivação que me deram ao longo destes 5 anos de curso e me permitiram chegar até ao fim.

À Dra. Magda Ornelas, por se ter cruzado no meu percurso final académico e ter contribuído para a expansão dos meus conhecimentos no mundo farmacêutico. Mais do que uma orientadora, uma amiga.

À Dra. Isabel Carvalho, pelo apoio, confiança e motivação que me deu ao longo do estágio e na concretização da minha tese. Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos e por sempre ter acreditado em mim.

Um agradecimento especial também aos meus colegas e amigos de curso, que me acompanharam no decorrer dos anos e, juntos, atingimos o nosso objectivo de sermos farmacêuticos.

Resumo

A exposição à radiação ultravioleta (UV) está associada a uma variedade de efeitos negativos causados no organismo humano. Este espectro de radiação UV divide-se em UVA (320-400nm), responsável pelo aparecimento dos sinais do envelhecimento cutâneo e danos indiretos no DNA, em UVB (290-320nm), responsável pelo eritema solar e danos diretos no DNA, e em UVC (100-290nm), cuja radiação fica retida na camada de ozono.

A pele apresenta um mecanismo de defesa natural contra a radiação UV, mas este confere uma proteção limitada, tornando-se indispensável o recurso à fotoproteção. A utilização de vestuário adequado, chapéu e óculos de sol durante a exposição solar têm sido reconhecidas como medidas importantes de fotoproteção, em complementaridade com um protetor solar. Os filtros dos protetores solares são selecionados e aprovados por agências reguladoras da região em que o produto é comercializado. Na União Europeia existem atualmente 28 filtros para radiação UV aprovados.

Esta dissertação aborda as últimas tendências na área da fotoproteção. Os últimos desenvolvimentos na área dos protetores solares sugerem filtros solares que compreendam ação sobre a radiação UVA e UVB e IV, em associação com outros compostos que demonstram propriedades reparadoras a nível tópico, como é o caso dos antioxidantes. Assim, os avanços nesta área incluem os suplementos alimentares, os agentes estimulantes da melanogénese e os novos filtros solares.

Palavras-chave: radiação UV, protetores solares, filtros solares, antioxidantes, fotoproteção

Abstract

The exposure to ultraviolet (UV) radiation is associated to a variety of negative effects caused in the human organism. This spectrum of UV radiation splits in UVA (320-400nm), responsible for the appearance of skin aging signals and indirect damages in DNA, in UVB (290-320nm), responsible for the solar erythema and direct damages in DNA, and in UVC (100-290nm), which radiation is retained in the ozone layer.

Skin presents a natural defense mechanism against UV radiation, but its protection is limited, making indispensable the recourse to photoprotection. The use of proper clothing, hat and sun glasses during solar exposure have been recognized as important measures of photoprotection, as well as the use of a sun block. The filters are selected and approved by regulatory agencies from the region where the product is commercialized. In the European Union there are nowadays 28 UV filters approved.

This dissertation encompasses the last trends in photoprotection field. The latest developments in sun protection field suggest solar filters that act simultaneously on UVA and UVB, as well as IR in association with other compounds that manifest photoprotecting characteristics at a topical level, such as antioxidants. Thus, the developments in the photoprotection field include food supplements, stimulating agents of melanogenesis and new filters.

Key-words: UV radiation, sun protection, solar filters, antioxidants, photoprotection

Abreviaturas, siglas e símbolos

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

CcO – Citocromo C oxidase

CEN – *European Comittee for Standardization*

COX-2 - Cicloxigenase-2

DEM – Dose eritematógena mínima

DHA – Ácido docosaheptaenóico

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EGCG – Galhato de epigallocatequina

EPA – Ácido eicosapentaenóico

ERO – Espécies reativas de oxigénio

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FDO – 2-furildioxina

FPS – Fator de proteção solar

FPU – Fator de proteção UV

GPx – Glutathione peroxidase

IL – Interleucina

INCI – Nomenclatura Internacional dos Ingredientes Cosméticos

IV – Infravermelha

IVA – Infravermelha A

IVB – Infravermelha B

IVC – Infravermelha C

MC1R – Recetor da melanocortina 1

MMP1 – metaloproteinase-1

nm - Nanómetro

PABA- Ácido p-aminobenzóico

PGE₂ – Prostaglandina E₂

TiO₂ – Dióxido de titânio

TrxR – Tio redoxina redutase

UCA – Ácido urocânico

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

UVC – Ultravioleta C

ZnO – Óxido de zinco

α-MSH – Hormona estimulante de melanócitos alfa

λ – Comprimento de onda

μm – Micrómetro

Índice

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução.....	12
I - A pele e a radiação solar	13
1. O espectro de radiação solar.....	13
2. Efeitos da radiação UV na pele.....	14
2.1. Efeitos benéficos da exposição solar	14
2.2. Efeitos malignos da exposição solar	15
3. Mecanismos fisiológicos de proteção contra a radiação UV	17
3.1. Espessamento da camada córnea	18
3.2. Formação de ácido urocânico	18
3.3. Pigmentação.....	19
3.4. Mecanismos de reparação do DNA.....	20
3.5. Ativação de sistemas antioxidantes.....	21
II – Fotoproteção.....	22
1. Fotoproteção externa.....	22
2. Protetores solares	23
2.1. Formulação dos protetores solares	26
2.2. Regulamentação dos protetores solares	29
III - Tendências mais recentes na fotoproteção	34
1. Fotoproteção tópica.....	34
1.1. Filtros químicos.....	35
1.2. Filtros físicos.....	38
1.3. Antioxidantes.....	39
1.3.1. Vitaminas	40
1.3.2. Polifenóis.....	41
1.3.2.1.Flavonóides	42
1.3.2.2.Polifenóis do chá verde	44
1.3.2.3.Resveratrol	45
1.3.2.4.Ácido cafeico e ferúlico.....	45
1.3.2.5.Extrato da fruta romã	46
1.3.2.6.Extrato de <i>Polypodium leucotomos</i>	46

1.3.3. Carotenóides	47
1.3.3.1. Betacaroteno	48
1.3.3.2. Astaxantina	48
1.3.3.3. Licopeno	48
1.3.4. Outras substâncias com propriedades antioxidantes	49
1.3.4.1. Extrato de brócolos	49
1.3.4.2. <i>Polygonum multiflorum</i>	49
1.3.4.3. Agentes quelantes do ferro	50
1.4. Enzimas de reparação do DNA	51
1.4.1. Fotoliase	51
1.4.2. T4 Endonuclease V	52
1.5. Outros agentes fotoprotetores tópicos	52
1.5.1. Cafeína e benzoato sódico de cafeína	52
1.5.2. Oligonucleótidos de DNA	53
1.5.3. Osmólitos	54
2. Fotoproteção oral	54
2.1. Vitaminas	55
2.2. Carotenóides	55
2.2.1. Betacaroteno	56
2.2.2. Licopeno	56
2.3. Polifenóis	57
2.3.1. Extrato de <i>Polypodium leucotomos</i>	57
2.3.2. Polifenóis do chá verde	58
2.3.3. Genisteína	58
2.4. Outros agentes fotoprotetores orais	59
2.4.1. Selênio	59
2.4.2. Chocolate	60
2.4.3. Cafeína	61
2.4.4. Inibidores da Cicloxigenase-2	61
2.4.5. Ácidos gordos ômega 3	62
2.5. Combinação de agentes fotoprotetores orais	63
2.5.1. Seresis®	63
2.5.2. Heliocare®	63
2.5.3. Nutroxsun®	64

2.5.4. Sunlover®	65
3. Novas estratégias de fotoproteção	65
3.1. Forscolina	66
3.2. Hormona estimulante de melanócitos alfa e análogos.....	67
4. Fotoproteção contra a radiação Infravermelha.....	69
Conclusão	72
Bibliografia	74

Índice de quadros

Quadro 1 – Classificação do tipo de pele em função das suas características

Quadro 2 - Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS

Quadro 3 – Ingredientes activos aprovados nos EUA, Europa e Austrália com a respetiva concentração máxima a usar nas formulações

Índice de figuras

Figura 1 – Modo de ação de um filtro físico que reflete a radiação

Figura 2 – Modo de ação de um filtro químico que absorve a radiação

Introdução

A radiação UV divide-se em três regiões, consoante o comprimento de onda (λ) apresentado. A radiação UVC, de menor λ , é retida totalmente na camada de ozono, enquanto que parte das radiações com λ superiores, como a radiação UVA e a radiação UVB, vão atingir a superfície da terra e, por sua vez, a pele. No entanto, com a progressiva degradação da camada de ozono, verifica-se uma diminuição da eficiência desta na retenção das radiações e, logo, um aumento da sua incidência na superfície da pele (Barata, 2002; Mitsui, 1998). Este facto leva a prever que haja um aumento no número de casos de cancro de pele, sendo que a diminuição em 1% da camada de ozono origina um aumento de 3% no número de casos de cancro cutâneo (Mitsui, 1998).

A intensidade e quantidade de radiação UV que atinge a pele humana variam consoante a posição geográfica, a época do ano e o período do dia (Mitsui, 1998). A radiação UV ao atingir a superfície da pele desprotegida vai provocar um conjunto de processos complexos, envolvendo alterações químicas e morfológicas, que por sua vez conduzem a danos agudos e crónicos ao nível da pele (Balogh, Velasco, Pedriali, Kaneko, & Baby, 2011).

Cada vez mais é fundamental alertar a população para os riscos da exposição excessiva à radiação solar e educar sobre a importância de recorrer à fotoproteção, cujo principal objetivo é estabelecer uma barreira física entre a pele e o sol (Barata, 2002; González, Fernández-Lorente, & Gilaberte, 2008; S Gonzalez, Gilaberte, Philips, & Juarranz, 2011). A fotoproteção surge assim como uma medida terapêutica e profilática frente aos efeitos induzidos pela radiação UV, a curto e a longo prazo (González et al., 2008).

Devido à consciencialização por parte dos investigadores e da população dos malefícios causados pela exposição à radiação UV, têm sido feitos progressos na área da fotoproteção (Barata, 2002). As últimas tendências sugerem uma proteção sinérgica, através do recurso à fotoproteção tópica em combinação com a fotoproteção oral, de forma a abranger todo o espectro de radiação (S Gonzalez et al., 2011).

I - A pele e a radiação solar

1. O espectro de radiação solar

O espectro de radiação solar é composto por radiação eletromagnética, dividida consoante o seu comprimento de onda (λ) em radiação ultravioleta (UV), com λ entre 100 e 400nm, luz visível, que vai de 400 a 780nm, e radiação infravermelha (IV), superior a 780nm (Balogh et al., 2011; Shai, Maibach, & Baran, 2009; Svobodova, Walterova, & Vostalova, 2006).

As radiações IV são as radiações com maior capacidade para irradiar a superfície da terra, em cerca de 50%. Segue-se a luz visível, com cerca de 45% a atingir a superfície da terra e por último, em menor quantidade, 5% corresponde aos raios UV (Balogh et al., 2011; Juez & Gimier, 1995; Shai et al., 2009).

Por sua vez, a radiação UV divide-se em raios UVA (320-400nm), UVB (290-320nm) e UVC (100-290nm) (Barel, Paye, & Maibach, 2009; Mitsui, 1998; Shai et al., 2009).

A radiação UVA é a que apresenta um maior λ mas baixa energia, com capacidade de penetração elevada através da pele. Esta é responsável pelo escurecimento da pele e pelo aparecimento dos sinais de envelhecimento cutâneo (Dupont, Gomez, & Bilodeau, 2013; Prista & Baía, 1992; Svobodova et al., 2006). Esta radiação é dividida em UVA-I, de λ entre 340-400nm, e UVA-II, que vai de 320 a 340nm. A radiação UVA-I, com maior λ , apresenta maior capacidade de penetrar na pele do que os raios UVA-II (Barel et al., 2009).

A radiação UVB apresenta um menor poder de penetração na pele em comparação com a radiação UVA e é responsável pela formação do eritema decorrente da exposição solar (Prista & Baía, 1992; Svobodova et al., 2006) e pelos danos diretos causados ao nível do DNA (Balogh et al., 2011; Dupont et al., 2013).

A radiação UVC é uma radiação de elevada energia, sendo altamente lesiva ao Homem. No entanto, a maior parte desta radiação não atinge a superfície da terra e fica retida nas camadas mais elevadas da atmosfera pela camada de ozono (Dupont et al., 2013; Prista & Baía, 1992; Shai et al., 2009).

2. Efeitos da radiação UV na pele

Para exercer efeitos biológicos, os fótons energéticos da radiação UV são primeiramente transmitidos através das camadas da pele e absorvidos por moléculas celulares. A partir daqui, desencadeia-se um conjunto de reações, que levam ao aparecimento dos efeitos benéficos e malignos da exposição solar (Juez & Gimier, 1995; Svobodova et al., 2006).

Os efeitos causados pela radiação dependem de muitos fatores, tais como o comprimento de onda da radiação, a dose, a raça e as características dos tecidos da pele (Svobodova et al., 2006)

Desta forma, é fundamental classificar o tipo de pele de cada pessoa para uma melhor compreensão da sensibilidade à radiação UV e, assim, perceber as necessidades de proteção da pele em função das suas características (Prista & Baía, 1992; Shai et al., 2009). O quadro seguinte apresenta os tipos de pele em função da sua sensibilidade à radiação solar (Mitsui, 1998; Shai et al., 2009):

Quadro 1 – Classificação do tipo de pele em função das suas características (Fitzpatrick, 1975)

Tipo de pele	Características
Tipo I	Queima sempre; Nunca bronzeia
Tipo II	Queima sempre; Bronzeia ligeiramente
Tipo III	Queima ocasionalmente; Bronzeia gradualmente
Tipo IV	Queima minimamente; Bronzeia facilmente
Tipo V	Raramente queima; Bronzeia profusamente
Tipo VI	Nunca queima; Fortemente pigmentada

2.1. Efeitos benéficos da exposição solar

A radiação UV apresenta efeitos benéficos para o organismo e para a saúde, quando as exposições a esta são moderadas.

Assim, a radiação estimula a produção de vitamina D, que está envolvida no metabolismo ósseo e no funcionamento do sistema imunológico (Balogh et al., 2011; Shai et al., 2009; Svobodova et al., 2006). É também usada no tratamento de alguns problemas de pele por ter efeito imunossupressor e, assim, aliviar os sintomas de patologias com uma natureza auto-imune, tais como a psoríase e o vitiligo (Balogh et al., 2011; Prista & Baía, 1992). No entanto, é de referir que a quantidade de sol necessária para estimular a produção de vitamina D é mínima, sendo aconselhada a exposição durante apenas alguns minutos por dia (Shai et al., 2009). Sabe-se ainda que o efeito da radiação solar estimula a circulação sanguínea periférica, ao exercer uma ação vasodilatadora na rede circulatória (Prista & Baía, 1992).

2.2. Efeitos malignos da exposição solar

A radiação UV é responsável por desencadear uma variedade de efeitos agudos e crónicos na pele, o que pode resultar no desenvolvimento de problemas malignos (Brenner & Hearing, 2008; Svobodova et al., 2006)

Dentro da resposta aguda à radiação UV destaca-se o eritema, a mutagenicidade, a imunossupressão e o bronzeamento. Por outro lado, dentro dos efeitos crónicos provocados pela radiação UV destaca-se o envelhecimento cutâneo ou fotoenvelhecimento, o cancro de pele e as alterações do sistema imunitário (Brenner & Hearing, 2008; Mitsui, 1998; Walters & Roberts, 2008).

As radiações UVA e UVB provocam efeitos diferentes sobre a pele. A radiação UVA é uma radiação que penetra profundamente através da epiderme até atingir a derme enquanto a radiação UVB atua maioritariamente ao nível das células da epiderme (Dupont et al., 2013; Svobodova et al., 2006). Esta diferença na capacidade de penetração através da pele define, assim, os efeitos causados pelos raios UV.

Um dos primeiros efeitos agudos induzidos pela exposição ao sol é o aparecimento do eritema solar, conhecido como queimadura solar ou escaldão. Este é desencadeado maioritariamente pelas radiações UVB, após uma exposição excessiva a esta, dependendo igualmente do tipo de pele de cada pessoa. Neste processo, dá-se uma reação inflamatória, com vermelhidão, dilatação dos vasos sanguíneos e aumento da temperatura, verificando-se a lesão das células devido à radiação (Barata, 2002; Dupont et al., 2013; Mitsui, 1998; Shai et al., 2009). As características do eritema vão

depende da intensidade e duração da exposição solar. Como a resposta aguda por parte de cada indivíduo à radiação solar é diferente, definiu-se a Dose Eritematógena Mínima (DEM), que indica a sensibilidade aguda dos indivíduos à radiação. Esta é definida como a quantidade mínima de radiação UV necessária para causar eritema numa pessoa exposta à radiação durante um determinado período de tempo (Mitsui, 1998; Prista & Baía, 1992). Assim, indivíduos que apresentam elevada sensibilidade à radiação solar apresentam um baixo valor de DEM, por ser necessário apenas uma pequena quantidade de radiação UV para provocar eritema na pele, ao contrário de indivíduos que têm um tipo de pele mais escuro, que apresentam valores de DEM mais elevados (Mitsui, 1998).

Após a exposição solar, outra resposta aguda à radiação é o bronzeado, ou seja, o escurecimento da pele devido ao aumento do pigmento melanina, que confere a cor à pele (Barata, 2002; Shai et al., 2009; Stanojević, Stanojević, Jovanović, & Stojiljković, 2004). No caso da radiação UVA, esta provoca uma pigmentação imediata, resultante do escurecimento da melanina já existente na epiderme, enquanto a radiação UVB origina uma pigmentação tardia ou indireta (Barata, 2002; Stanojević et al., 2004; Svobodova et al., 2006). Este processo será explicado de forma detalhada mais à frente.

A excessiva exposição à radiação UV pode conduzir a danos oxidativos que alteram as estruturas da pele. Como resultado, surge um dos efeitos crónicos da exposição solar, o fotoenvelhecimento (Svobodova et al., 2006). Este efeito é característico da radiação UVA, dado a sua elevada capacidade de penetração através da derme. Neste complexo processo, verifica-se histologicamente uma desorganização e destruição das fibras de colagénio, uma perda de elasticidade da pele, uma dilatação dos vasos sanguíneos e um aumento das células inflamatórias da derme (Balogh et al., 2011; Mitsui, 1998; Svobodova et al., 2006). Como resultado, surgem as rugas, a flacidez e a secura da pele e a pigmentação irregular (Svobodova et al., 2006).

O cancro de pele surge como um dos efeitos crónicos da exposição solar mais preocupantes nos dias de hoje. A radiação UV tem a capacidade de provocar danos ao nível do DNA que, caso exceda certos níveis de exposição, poderá levar a alterações irreparáveis no mesmo, mutações e, mais tarde, levar ao aparecimento de células malignas (Beissert & Loser, 2008). A radiação UV vai interagir de forma diferente com o DNA, já que a radiação UVB provoca diretamente danos estruturais no DNA, enquanto os raios UVA interagem indiretamente com o mesmo (Brenner & Hearing, 2008; Dupont et al., 2013; Svobodova et al., 2006). No entanto, a radiação UVB é característica do aparecimento do cancro de pele como resultado de uma exposição crónica a esta (Balogh et al., 2011). Os tumores mais comuns que surgem como resultado de uma

exposição crónica à radiação são a queratose solar, o carcinoma das células basais e o carcinoma das células escamosas (Shai et al., 2009).

Para além dos efeitos causados na pele a curto e a longo prazo, é importante referir os danos induzidos pela radiação UV ao nível dos olhos, que anualmente afetam milhares de pessoas, através da perda de visão e de outras patologias que envolvem estruturas como a retina, a conjuntiva, o epitélio corneal e as lentes (Wang, Balagula, & Osterwalder, 2010). Dentro dos danos agudos causados nos olhos pela radiação engloba-se a fotoconjuntivite e a fotoretinite. Quanto aos efeitos crónicos, destaca-se a catarata cortical, o pterígio e a degeneração macular (González et al., 2008; Wang et al., 2010).

3. Mecanismos fisiológicos de proteção contra a radiação UV

Os efeitos causados pela radiação UV, como já referido, são condicionados por vários fatores. Se a exposição à radiação solar se der dentro de certos limites toleráveis pelo organismo, os efeitos malignos poderão ser controlados e combatidos, com o auxílio de mecanismos fisiológicos do próprio organismo em defesa à radiação. A maioria dos danos causados pela radiação solar sobre as moléculas do tecido cutâneo podem ser reparados por estes mecanismos. No entanto, a sua eficácia só é satisfatória dentro de certos limites de exposição, variando de indivíduo para indivíduo (Juez & Gimier, 1995).

Dentro destes mecanismos, enquadra-se (<http://www.eucerin.com/skin-expertise/about-the-skin/sunlight-and-sun-protection/skin-s-intrinsic-photoprotection/?L=rqtydrjejvyhsx>):

- Espessamento da camada córnea;
- Pigmentação;
- Formação de ácido urocânico;
- Mecanismos de reparação do DNA;
- Ativação de antioxidantes do próprio corpo.

De entre estes fatores, que modificam a proporção de radiação que é absorvida pela pele, a pigmentação da pele e o espessamento do estrato córneo são os mais decisivos (Juez & Gimier, 1995).

3.1. Espessamento da camada córnea

O espessamento do estrato córneo tem sido observado como uma das alterações da epiderme em resposta à exposição da radiação UV. A exposição solar provoca alterações dramáticas nas propriedades biofísicas do estrato córneo, sendo que doses elevadas de radiação perturbam a função barreira, enquanto doses baixas, ou seja, que não têm capacidade para causar eritema, aceleram a recuperação da barreira (Liu et al., 2010).

Assim, a radiação solar incita uma modificação na estrutura da epiderme, levando a um aumento da divisão das células da camada basal, sendo que o espessamento de aproximadamente 15 μm do estrato córneo converte-se em 35 μm e o processo de queratinização assim como de desidratação são aumentados (Juez & Gimier, 1995; Prista & Baía, 1992). Este mecanismo funciona assim como uma proteção natural da pele, que dificulta a penetração das radiações através da epiderme (Barata, 2002).

3.2. Formação de ácido urocânico

O ácido urocânico (UCA) tem sido sugerido como um importante fotoprotetor. Este é um metabolito do aminoácido histidina e está presente no estrato córneo da epiderme (Barresi et al., 2011; Malina, 2003). É considerado um filtro fisiológico, uma vez que tem a capacidade de absorver a radiação UV na região UVA e UVB, através de um processo de isomerização, ocorrendo a conversão da forma trans-UCA para a forma isomérica cis-UCA (Barresi et al., 2011; Beissert & Loser, 2008; Juez & Gimier, 1995). Esta forma cis-UCA acumula-se no estrato córneo e é excretada através do suor, sendo considerada uma via de dispersão de energia (Gibbs & Norval, 2011; Malina, 2003). No entanto, esta conversão tem colocado em causa o efeito protetor deste composto, já que a forma cis-UCA revela propriedades imunossupressoras no organismo, através da produção intercelular de espécies reativas de oxigénio, levando a danos oxidativos ao nível do DNA (Gibbs & Norval, 2011).

3.3. Pigmentação

A pigmentação cutânea está envolvida na proteção da pele contra o ambiente externo, pois tem a capacidade de conferir fotoproteção e termorregulação, através da produção de melanina (J. Y. Lin & Fisher, 2007; Miyamura et al., 2007).

A exposição à radiação UV estimula a produção de melanina nos melanócitos. Existem dois tipos de pigmentação: a pigmentação imediata e a pigmentação tardia. A pigmentação imediata ocorre poucos minutos após a exposição solar e persiste por várias horas, e é uma consequência da redistribuição e foto-oxidação de pigmentos já existentes na epiderme, não existindo aumento do número ou tamanho de pigmentos nos grânulos de melanina, designados melanossomas. Esta é de curta duração e mais comum em indivíduos com cor de pele mais escura, conferindo assim inadequada proteção do sol. Por outro lado, a pigmentação tardia ocorre várias horas após a exposição à radiação e permanece até vários dias. É uma consequência da melanogénese, aumentando-se a quantidade e o tamanho dos melanossomas. Esta dura mais tempo e representa um papel importante na proteção da pele contra a radiação UV. Estes tipos de pigmentação são estimulados por radiações UVA, embora as radiações UVB também estimulem a pigmentação imediata, mas em menor quantidade (Juez & Gimier, 1995; Miyamura et al., 2007; Stanojević et al., 2004).

A pigmentação da pele depende da quantidade de melanina existente e a sua distribuição na epiderme. Assim, as peles mais escuras apresentam uma maior quantidade de melanina e, logo, são significativamente mais resistentes aos danos causados pela radiação UV, como a fotocarcinogénese e o envelhecimento cutâneo, em comparação com peles mais claras (Miyamura et al., 2007).

A pigmentação representa um papel importante contra os danos nas células. Os grânulos de melanina distribuem-se na pele e acumulam-se acima do núcleo de DNA, absorvendo as radiações UV prejudiciais à pele antes destas atingirem os núcleos e provocarem danos (Costin & Hearing, 2007).

Conclui-se então que a melanina tem um efeito fotoprotetor devido à sua capacidade de funcionar como uma barreira física, que vai dispersar a radiação, assim como um filtro absorvente, que reduz a penetração da radiação através da epiderme (Brenner & Hearing, 2008; Mitsui, 1998).

3.4. Mecanismos de reparação do DNA

O DNA é uma das principais moléculas que absorve a radiação UV, sendo suscetível a mutações, que poderão resultar em alterações malignas da célula (Balogh et al., 2011).

A radiação UV vai provocar diferentes danos ao nível do DNA como falado anteriormente: os raios UVB vão ser diretamente absorvidos pelo DNA, induzindo danos nas bases estruturais do mesmo e a radiação UVA é maioritariamente responsável por danos indiretos (Brenner & Hearing, 2008). A radiação UVB leva à produção de vários tipos de lesões no DNA, sendo os mais significativos a formação de dímeros de pirimidina ciclobutano e os demais subprodutos (Balogh et al., 2011; Costin & Hearing, 2007; Miyamura et al., 2007). Por outro lado, a radiação UVA leva à formação de espécies reativas de oxigénio (ERO), incluindo-se o anião superóxido, peróxido de hidrogénio e oxigénio singleto, que causam a quebra de cadeias simples do DNA e das ligações cruzadas entre o DNA e as proteínas (Brenner & Hearing, 2008; Rastogi, Kumar, Tyagi, & Sinha, 2010; Svobodova et al., 2006).

Se estas lesões não forem reparadas poderão causar alterações estruturais severas na molécula de DNA e assim afetar os processos celulares como a replicação e transcrição do DNA, comprometer a viabilidade e integridade da célula e levar à mutagénese, formação de tumores e morte celular (Rastogi et al., 2010). No entanto, o DNA apresenta mecanismos de reparação, que dependem do tipo e localização da lesão no genoma (Rastogi et al., 2010). A maior parte destes danos, podem ser reparados por enzimas específicas de reparação do DNA, tais como a ABC exonuclease, DNA polimerase I e DNA ligase (Balogh et al., 2011; Stanojević et al., 2004). Em muitos casos, o processo de reparação conduz à libertação dos fragmentos de DNA contendo os dímeros de pirimidina ciclobutano ou outros subprodutos. O segmento excisado da cadeia de DNA é depois re-sintetizado, usando a cadeia complementar de DNA não danificada como modelo (Gilchrest, Park, Eller, & Yaar, 1996).

Apesar do DNA apresentar mecanismos de reparação face à radiação UV, é importante frisar que este sistema só é eficaz dentro de certos limites de exposição, sendo que a quantidade de lesões que se desenvolvem é proporcional à quantidade de radiação UV que o atinge (Balogh et al., 2011; Miyamura et al., 2007). Caso estes mecanismos não ocorram com elevada eficiência, as células irão acumular mutações que poderão conduzir a cancro de pele (Costin & Hearing, 2007; Miyamura et al., 2007).

3.5. Ativação de sistemas antioxidantes

Tal como já referido, a radiação UV tem a capacidade de induzir a formação de ERO, que podem provocar danos irreversíveis ao nível das células (Walters & Roberts, 2008). No entanto, a pele possui um mecanismo de defesa antioxidante com a capacidade de reduzir a quantidade de espécies reativas e prevenir danos oxidativos (Béani, 2001; Pouillot et al., 2011). Mantém assim o equilíbrio, que resulta na estabilização da célula e do tecido (Svobodova et al., 2006).

De entre os vários antioxidantes existentes, destacam-se as vitaminas, os carotenóides, os antioxidantes enzimáticos como a catalase, superóxido dismutase, glutatona redutase e glutatona peroxidase, e os antioxidantes não enzimáticos como o ácido ascórbico, glutatona, tocoferol e ubiquinol (Pouillot et al., 2011; Svobodova et al., 2006; Walters & Roberts, 2008). No entanto, a aptidão deste sistema de defesa antioxidante do próprio organismo é limitado e pode ser superado pela excessiva exposição à radiação UV, levando a que as ERO atinjam níveis prejudiciais à célula (Béani, 2001).

Uma vez que todos os mecanismos fisiológicos expostos anteriormente são limitados, torna-se evidente a necessidade de conferir uma fotoproteção adequada a cada tipo de pele sempre que há exposição à radiação solar.

II – Fotoproteção

A exposição solar deve ser feita dentro de certos limites pois, apesar de o sol apresentar alguns benefícios para o organismo como visto anteriormente, provoca igualmente danos que poderão ser irreversíveis, quando a exposição ultrapassa a capacidade de proteção da própria pele.

Assim, torna-se fundamental recorrer à fotoproteção, cumprindo recomendações que irão permitir uma proteção adequada da pele e, logo, diminuir o risco de desenvolver problemas causados pela radiação UV.

A proteção face à radiação UV deve, assim, combinar a proteção externa com a utilização de protetores solares.

1. Fotoproteção externa

A utilização de vestuário adequado, chapéu e óculos de sol durante a exposição solar têm sido reconhecidas como medidas importantes de fotoproteção (Wang et al., 2010).

O uso de roupas apropriadas permite proteger contra os raios solares, devido à sua habilidade de absorver ou refletir a radiação UV, proporcionando uma proteção uniforme contra os raios UVA e UVB. No entanto, o tipo de tecido, a cor e a qualidade do material da própria roupa influenciam a capacidade de proteção da mesma contra a radiação (Shai et al., 2009; Wang et al., 2010).

Assim, no que toca à qualidade do material, quanto mais espessa for a roupa maior a proteção, como é o caso da utilização de *jeans*, roupa feita de fibras de poliéster e de lã grossa, que apresentam maior capacidade de absorção da radiação UV em comparação, por exemplo, com o linho e o algodão (Shai et al., 2009; Wang et al., 2010). No entanto, uma vez que o poliéster retém o calor e torna-se um material desconfortável de utilizar, este deve ser combinado com outros materiais na produção da roupa para conferir um maior conforto com elevada proteção (Wang et al., 2010).

As roupas que apresentam cores mais claras, nomeadamente o branco, diminuem a capacidade de proteção da roupa pelo facto de permitirem que uma parte da radiação UV passe através do material, em comparação com roupas de cores escuras,

como o azul ou o preto, que aumentam a proteção da pele (Shai et al., 2009; Wang et al., 2010). Para além disso, a utilização de roupa molhada, como por exemplo uma t-shirt, diminui a capacidade de proteção em 30% a 40% em comparação com a mesma seca (Shai et al., 2009).

Com o objetivo de medir quantitativamente e com precisão a proteção UV das roupas, foi desenvolvido um Fator de Proteção UV (FPU), medido através de um espectrofotómetro (Gambichler, Laperre, & Hoffmann, 2006; Wang et al., 2010). Este valor é calculado com base na quantidade de radiação UV transmitida a cada comprimento de onda e a resposta de eritema observada (Wang et al., 2010). Esta medida FPU foi implementada primeiramente na Austrália em 1996 e adotada pela *European Committee for Standardization* (CEN) em 2003. A primeira parte desta norma, EN 13758-1, refere os detalhes dos métodos de ensaio e a segunda parte, EN 13758-2, aborda a classificação dos têxteis utilizados em vestuário (Gambichler et al., 2006).

Está estabelecido que a roupa com FPU deve cobrir a área desde o pescoço até às ancas, cobrindo os ombros e três quartos acima da parte superior do braço. Outros requisitos incluem um FPU maior que 40 (FPU 40+) e uma transmissão da radiação UVA inferior a 5% (Gambichler et al., 2006).

A utilização de óculos de sol durante a exposição solar permite proteger os olhos dos efeitos causados pela radiação UV anteriormente abordados, sendo uma forma complementar e igualmente essencial para garantir uma fotoproteção adequada. Os óculos de sol ideais deverão ter a capacidade de bloquear todas as radiações UV sem perturbar a transmissão da luz visível (Wang et al., 2010).

Para além do exposto anteriormente, deve-se evitar a exposição nas horas de maior risco, entre as 12h e as 16h, e optar pela sombra (Shai et al., 2009; Walters & Roberts, 2008).

2. Protetores solares

Os protetores solares constituem a primeira linha de prevenção e proteção da pele usada pela população contra os danos produzidos pelo sol (Svobodova et al., 2006). Estes oferecem uma variedade de benefícios à pele. São destinados à aplicação tópica, podendo apresentar-se sob diferentes formas galénicas (Prista & Baía, 1992; Wang et al., 2010).

O objetivo da sua utilização passa por bloquear o efeito da radiação solar sobre a pele. Assim, o seu uso adequado e regular durante a exposição à radiação permite diminuir os riscos associados aos efeitos nocivos da radiação UV (Balogh et al., 2011; Shai et al., 2009). Para além dos efeitos agudos induzidos pela radiação poderem ser prevenidos ou mitigados, o processo de envelhecimento cutâneo causado pela radiação UV pode igualmente ser prevenido, como o aparecimento de rugas, manchas e dilatação dos vasos sanguíneos, assim como o desenvolvimento de tumores e progressão para cancro cutâneo (Balogh et al., 2011; Wang et al., 2010).

O uso de um protetor solar pela população depende de vários fatores, sendo que cada indivíduo apresenta diferentes sensibilidades aos raios solares. Para se obter o índice de proteção adequado em função do tipo de pele, os protetores solares necessitam de apresentar eficácia, sendo que esta é assegurada pelo Fator de Proteção Solar (FPS) (Barata, 2002; Svobodova et al., 2006).

O FPS é definido como a relação entre a dose de radiação UV necessária para produzir uma DEM numa pele protegida com protetor solar e a dose de radiação UV necessária para produzir o mesmo eritema numa pele sem protetor solar (Barel et al., 2009; Svobodova et al., 2006).

É importante referir que este método mede apenas a eficácia do protetor solar contra a radiação UVB, sendo que não pode ser utilizado como indicador dos danos causados pela radiação UVA (Barel et al., 2009; Svobodova et al., 2006).

A Cosmetics Europe elucida o FPS como o indicador de proteção solar assinalado nas embalagens de protetores solares. A tabela seguinte demonstra os valores de FPS indicados na rotulagem dos mesmos e o tipo de proteção que se obtém, segundo a recomendação de 2006 da Comissão Europeia sobre a eficácia dos protetores solares (Barata, 2002; The Commission of the European Communities, 2006):

Quadro 2 - Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS (The Commission of the European Communities, 2006)

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

Assim, consoante o fototipo de pele e a predisposição para o aparecimento de eritema, torna-se fundamental escolher o protetor solar adequado, em função do seu FPS.

Apesar de todos os filtros utilizados nos protetores solares serem considerados seguros e eficazes contra a radiação UV, a incidência de danos solares continua a aumentar. Isto é devido à inadequada utilização dos protetores solares, nomeadamente, a quantidade de produto usada, a uniformidade e a frequência de aplicação, que são bastante inferiores ao utilizados durante os testes laboratoriais para o cálculo da protecção UVA, UVB e IV, demonstrando-se que a população aplica cerca de um quarto da dose de protetor solar aconselhada (Latha et al., 2013; Reyes & Vitale, 2013). Assim, torna-se essencial aplicar a porção de protetor solar recomendada para obter o máximo benefício, sendo aconselhada a aplicação de $2\text{mg}/\text{cm}^2$ de protetor solar na pele (Latha et al., 2013).

Para além do FPS, anteriormente falado, outros índices de proteção têm sido introduzidos (S Gonzalez et al., 2011; Reyes & Vitale, 2013):

- Fator de proteção contra eritema, que apenas tem em consideração a resposta eritematosa após 24h;
- Fator de proteção imunológico, que define a capacidade dos produtos para inibir a imunossupressão e controlar a inflamação induzida pela radiação UV;
- Índice de reparação do DNA, que demonstra a capacidade de evitar a carcinogénese e de prevenir a mutação;

- Índice oxidante, que define a capacidade dos produtos administrados oralmente para prevenir a formação de ERO induzidas pela radiação UV.

A formulação de um protetor solar apresenta uma extensa variedade de ingredientes que, mediante as suas características, irão promover a proteção da pele contra as radiações UVA e/ou UVB (Barel et al., 2009).

2.1. Formulação dos protetores solares

A formulação de um protetor solar deverá apresentar um conjunto de características, tais como (Barata, 2002; Walters & Roberts, 2008):

- Ser capaz de se fixar na camada córnea, sem penetrar e exercer ação sistémica;
- Ser resistente à água e à transpiração;
- Ser estável à luz e ao calor;
- Apresentar boa conservação;
- Ser totalmente inócuo;
- Ser capaz de absorver na maior gama possível de comprimento de onda do espectro UV.

Os protetores solares apresentam na sua constituição, para além de excipientes, filtros solares, que se dividem em físicos e químicos. Os filtros físicos, também designados de inorgânicos, atuam através da dispersão e reflexão das radiações UV funcionando como uma barreira física, ou ainda, consoante o tamanho da partícula que constitui o filtro, podem absorver as radiações UV (Balogh et al., 2011; Barel et al., 2009; Wang et al., 2010).

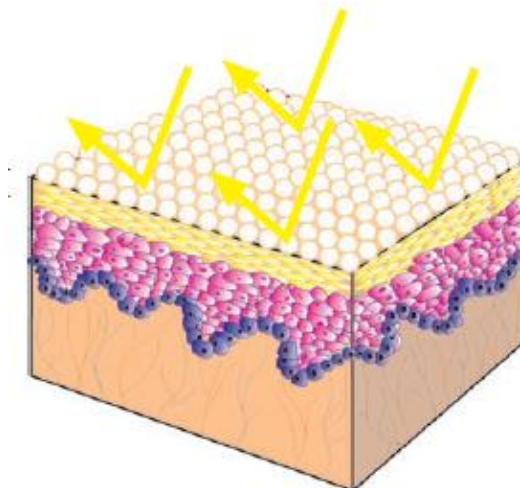


Figura 1 – Modo de ação de um filtro físico que reflete a radiação (Shai et al., 2009)

Por outro lado, os filtros químicos, denominados igualmente de orgânicos, têm a capacidade de absorver a radiação UV, prevenindo a sua penetração através da pele (Balogh et al., 2011). O grau de absorção vai depender da substância utilizada e da sua concentração (Shai et al., 2009). O mecanismo destes filtros inicia-se com a passagem para um estado excitado de maior energia quando se dá a absorção das radiações UV. De seguida, ao regressarem ao estado fundamental, libertam a energia em excesso sob a forma de calor (Barel et al., 2009; Wang et al., 2010).

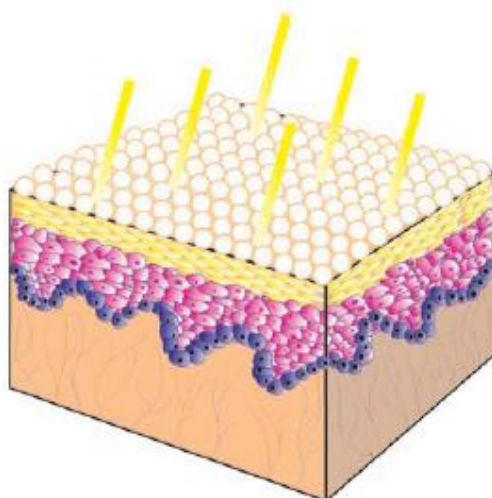


Figura 2 – Modo de ação de um filtro químico que absorve a radiação (Shai et al., 2009)

Os filtros químicos, por sua vez, dividem-se em filtros UVA, filtros UVB e filtros UVA/UVB (S Gonzalez et al., 2011; Wang et al., 2010).

A maioria das formulações de protetores solares protege adequadamente contra os raios UVB mas não protege eficientemente contra a radiação UVA. Atualmente, novos filtros têm sido desenvolvidos, com a capacidade de absorver tanto a radiação UVA como a radiação UVB (S Gonzalez et al., 2011).

Para além da seleção do filtro solar na concentração apropriada para a formulação do protetor solar, é igualmente importante a escolha do veículo mais adequado, para garantir a eficácia e estética do produto (Barata, 2002; Levy, 2012).

Os solventes e emolientes inseridos nas formulações têm um papel importante na capacidade de absorção da radiação UV por parte dos ingredientes ativos. A natureza do filme que se forma à superfície da pele com o objetivo de a proteger contra as radiações UV é determinada pelos emulsionantes e formadores de película. Também a resistência à água e a durabilidade do protetor solar são dependentes do veículo utilizado (Levy, 2012).

Os protetores solares poderão apresentar-se na forma de leites e cremes, óleos, loções, geles, sprays, etc. (S Gonzalez et al., 2011; Prista & Baía, 1992).

As soluções oleosas são compostas por um óleo e não apresentam água na sua constituição (Barata, 2002; Chorilli, Udo, Cavallini, & Leornadi, 2006). Esta propriedade permite que se mantenham mais tempo na pele. Os óleos vegetais são considerados melhores solventes do que os óleos minerais, mas no entanto apresentam uma viscosidade que os torna desagradáveis quando aplicados na pele. A adição de solventes como o álcool oleico, esqualeno, miristato ou palmitato de isopropilo, entre outros, permite contornar este efeito (Chorilli et al., 2006).

As emulsões são o tipo de veículo mais comumente utilizado. Estas podem ser do tipo O/A ou A/O e apresentar-se na forma de cremes ou leites (Levy, 2012). Têm como vantagens face aos óleos de terem um aspeto e consistência mais agradável, assim como serem mais fáceis de aplicar na pele. Os cremes O/A contêm na fase externa filtros solúveis em água e são mais facilmente removidos da pele, enquanto os cremes A/O possuem nesta fase filtros lipossolúveis e apresentam uma maior resistência à água (Chorilli et al., 2006). Os leites são mais frescos e facilmente espalháveis (Barata, 2002; Barel et al., 2009).

Os geles e as loções são preparações alcoólicas ou hidro-alcoólicas, cujo principal excipiente é o carbopol ou os derivados da celulose. Estes são de fácil aplicação e estão indicados em peles especialmente sensibilizadas pelo sol (Levy, 2012). Permitem uma boa uniformidade da película protetora que contém o filtro solar (Barata, 2002).

Os sprays constituem uma forma de apresentação moderna e de fácil aplicação, mas o filme protetor demonstra não ser tão uniforme em comparação com os outros veículos (Levy, 2012).

Existem ainda os sticks, destinados a serem aplicados em zonas mais sensíveis, tais como os lábios, nariz, cicatrizes e zonas secas, conferindo uma dupla proteção, quer ao nível da desidratação quer ao nível da prevenção da queimadura solar (Barata, 2002; Levy, 2012).

O tipo de veículo escolhido determina que ingredientes poderão ser utilizados, com base nas características de polaridade e solubilidade de cada filtro solar (Barel et al., 2009).

Por último, a estética do produto tem um papel importante na aceitação do mesmo, especialmente para protetores solares que são utilizados como cosméticos diários. Desta forma, a formulação de um protetor solar torna-se um desafio no desenvolvimento e melhoramento da sua constituição (Barel et al., 2009).

2.2. Regulamentação dos protetores solares

As formulações dos protetores solares, como já referido, contêm uma extensa lista de ingredientes, cuja seleção é restrita e controlada pelas agências regulamentares da região em que o produto é comercializado (Barel et al., 2009).

Assim, torna-se importante destacar a regulamentação dos protetores solares nas diferentes regiões do Mundo, nomeadamente na Europa, nos Estados Unidos e Austrália.

Nos Estados Unidos, os protetores solares são regulados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e são considerados como medicamentos não sujeitos a receita médica (Balogh et al., 2011; Salvador & Chisvert, 2011; Walters & Roberts, 2008). Existem atualmente 17 filtros aprovados pela FDA, sendo o processo de aprovação mais extenso e rigoroso em comparação com as restantes regiões (Balogh et al., 2011). Dentro dessa lista de filtros aprovados, a FDA refere que estes poderão ser usados em simultâneo dentro das concentrações máximas estabelecidas, com exceção da avobenzona, que não pode ser utilizada com os filtros PABA, meridamato e dióxido de titânio (Barel et al., 2009).

Segundo a FDA, a concentração de cada filtro deve ser suficiente para contribuir para um FPS mínimo de 2 no produto final, sendo que um protetor solar deve ter um FPS de, pelo menos, o número de filtros incorporados na formulação em combinação multiplicado por dois (Barel et al., 2009; Food and Drug Administration, 2013).

Uma recente alteração pela FDA permite a comercialização de protetores solares com valores de FPS acima de 50, mas ao nível da rotulagem estes devem ser referidos com FPS 50+. Para além disso, o termo “UVB” deve ser assinalado antes do termo “FPS” e deve ser indicado a proteção contra a radiação UVA, através de um sistema não numérico de quatro-estrelas, em que 1 estrela significa baixa proteção e 4 estrelas a máxima proteção contra UVA (Barel et al., 2009; Food and Drug Administration, 2013)

Nos Estados Unidos, não é permitido incluir na rotulagem dos protetores solares a menção de que estes são “à prova de água”. Caso refira, deve indicar de forma clara o tempo de duração desse efeito (Latha et al., 2013).

Na Europa, os protetores solares são considerados cosméticos e são regulados pelo Regulamento de Cosméticos CE 1223/2009. No Anexo VI deste regulamento, estão descritos a lista dos filtros para as radiações UV autorizados nos produtos cosméticos (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2009). Atualmente existem 28 filtros aprovados, um número bastante superior em comparação com os Estados Unidos, já que o processo de aprovação regulamentar é mais acelerado (Barel et al., 2009). Também o sistema de menção na rotulagem da proteção contra a radiação UVA, embora utilize o sistema das estrelas, difere, sendo que estas vão de 1 (mínima proteção solar) a 5 (máxima proteção solar) (Barel et al., 2009; Latha et al., 2013).

Na Austrália, os protetores solares são considerados cosméticos e são classificados como produtos primários ou secundários, dependendo se a função a desempenhar é a proteção contra a radiação UV ou com um propósito a nível cosmético. Atualmente existem 34 filtros aprovados (Barel et al., 2009).

A tabela seguinte apresenta os diversos ingredientes ativos aprovados nos Estados Unidos, Europa e Austrália, designados pela Nomenclatura Internacional dos Ingredientes Cosméticos (INCI), com a respectiva concentração máxima a utilizar em cada região (Barel et al., 2009; Reyes & Vitale, 2013).

Quadro 3 – Ingredientes activos aprovados nos EUA, Europa e Austrália com a respectiva concentração máxima a usar nas formulações (adaptado de Reyes & Vitale, 2013)

INCI	Sinónimos	Concentração máxima (%)		
		Austrália	UE	EUA
Proteção contra UVA				
Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate	Benzimidazole Bisimidazylate Neo Heliopan AP	10	10	-
Drometrizole trisiloxane	Mexoryl XL Silatrizole	15	15	-
Proteção contra UVA-I				
Butyl methoxy dibenzoylmethane	Avobenzone Eusolex 9020 Neo Heliopan 357 Parsol 1789 Univul BMDM	5	5	3
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	Uvinul A Plus	10	10	-
Proteção contra UVA-II				
Menthyl anthranilate	5-Methyl-2-(1-methylethyl) cyclohexanol-2-aminobenzoate Menthyl 2-aminobenzoate Meradimate Neo Heliopan MA	5	-	5
Proteção contra UVB				
Isoamyl p-methoxycinnamate	Amiloxate Neo Heliopan E-1000	10	10	10
Diethylhexyl butamido triazone	Iscotrizinol Uvasorb HEB	-	10	3
3-Benzylidene camphor	Mexoryl SDS 20 Unisol - S22	-	2	-
Benzylidene camphor sulfonic acid	Meroxyl SL	6	6	-
Camphor benzalkonium methosulfate	Meroxyl SO	6	6	-
Cinoxate	2-Ethoxyethyl para-methoxycinnamate	6	-	3
4-Methylbenzylidene camphor	Enzacamene Eusolex 6300 Neo Helipan MBC Parsol 5000 Univul MBC 95	4	4	4

INCI	Sinónimos	Concentração máxima (%)		
		Austrália	UE	EUA
Ethylhexyl triazone	Octyl triazone Univul T 150	5	5	5
Homosalate	Eusolex HMS Homomenthyl salicylate Neo Heliopan HMS	15	10	15
Ethylhexyl methoxycinnamate	Escalol 557 Eusolex 2292 Neo Heliopan AV Octinoxate Octyl methoxycinnamate Parsol MCX Tinosorb OMC Univul MC	10	10	7,50
Ethylhexyl salicylate	Escalol 587 Eusolex OS Neo Heliopan OS Octisalate Octyl salicylate Univul 0-18	5	5	5
PABA		-	5	15
Ethylhexyl dimethyl PABA	Escalol 507 Eusolex 6007 Octyl dimethyl PABA Padimate O	8	8	8
PEG-25 PABA	Unipabol U-17 Univul P-25	10	10	-
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	Ensulizole Eusolex 232 Neo Heliopan Hydro Parsol HS Phenylbenzimidazole	4	8	4
Polyacrylamidomethyl Benzyldiene Camphor	Meroxil SW Polymer of N-[(2 and 4)-[(2-oxoborn-3-ylidene)methyl]benzyl]acrylamide	-	6	-
TEA-salicylate	Triethanolamine salicylate Trolamine salicylate	12	-	12

INCI	Sinónimos	Concentração máxima (%)		
		Austrália	UE	EUA
Proteção contra UVA e UVB				
Benzophenone 5	Sulisobenzene sodium	10	5	-
Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenol triazine	Bemotrizinol Bemotrizinolum Tinosorb S	10	10	10
Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid	Ecamsule Mexoryl SX	10	10	10
Methylene bis-benzo- triazolyltetramethyl- butylphenol	Tinosorb M	10	10	10
Titanium dioxide	E171 CI 77891 Eusolex T/T -2000/T - AQUA/T -45D MT Sunveil Tioxide Univul TiO2 UV-Titan	25	25	25
Zinc oxide	CI 77947 Pigment white 4	Sem limite	-	25
Proteção contra UVA II e UVB				
Benzophenone 8	Dioxybenzone	3	-	3
Octocrylene	Escalol 597 Euxolex OCR Heliopan 303 Octocrilene Parsol 340 Univul N-539	10	10	10
Benzophenone 3	Escalol 567 Eusolex 4360 Neo Heliopan BB Oxybenzone Tinosorb B3 Univul M40	10	10	6
Polysilicone-15	Parsol SLX	10	10	-
Benzophenone 4	Escalol 577 Sulisobenzene Univul MS 40 Uvasorb S5	10	-	10

III - Tendências mais recentes na fotoproteção

A fotoproteção tem como objetivo estabelecer uma barreira física entre a pele e o sol, prevenindo deste modo o fotoenvelhecimento e o cancro cutâneo (S Gonzalez et al., 2011; Wang et al., 2010).

As investigações e estudos realizados ao longo dos últimos anos levam a que as últimas tendências em fotoproteção se baseiem em dois aspectos: 1) Introdução de novos ingredientes de origem natural nos protetores solares tópicos; 2) Utilização de formulações orais como forma complementar de fotoproteção (Reyes & Vitale, 2013).

Assim, os desenvolvimentos nesta área passam pela inovação nos tradicionais filtros físicos e químicos, a descoberta e incorporação de novas substâncias antioxidantes nos protetores solares, o estudo de novas estratégias de reparação do DNA danificado induzido pela radiação UV, assim como o estudo da utilização de substâncias que estimulem a melanogénese (Gilaberte & González, 2010).

1. Fotoproteção tópica

Os protetores solares têm a capacidade de poder reparar danos pré-existentes e prevenir danos futuros causados pela exposição à radiação UV, nomeadamente prevenir dos efeitos agudos provocados pela radiação solar e reduzir a incidência do cancro cutâneo, assim como os sinais característicos do fotoenvelhecimento (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008). Assim, o protetor solar tópico ideal deverá garantir (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011):

- Proteção contra a radiação UVA e UVB;
- Capacidade para atuar sobre as ERO, eliminando-as;
- Incluir enzimas ou outros agentes capazes de ativar os sistemas de reparação do DNA;
- Estabilidade e segurança dos filtros usados.

A fotoproteção tópica mais recente combina os fatores de proteção primários, os filtros solares, que têm a capacidade de absorver e refletir a radiação, com fatores de proteção secundários, como é o caso dos antioxidantes e enzimas de reparação do DNA, que têm a capacidade de interromper a cascata fotoquímica desencadeada pela penetração das radiações UV, limitando assim os danos causados na pele (Rai, Shanmuga, & Srinivas, 2012).

As descobertas e desenvolvimentos conseguidos nos últimos anos ao nível da fotoproteção tópica serão abordados de seguida.

1.1. Filtros químicos

Os filtros químicos, abordados anteriormente, são capazes de absorver a radiação UV, podendo atuar contra a radiação UVA, UVB ou UVA/UVB.

Os filtros UVB são bastante eficientes, bloqueando 90% da radiação nesse espectro de absorção (González et al., 2008). Neste grupo incluem-se o PABA e derivados, cinamatos, salicilatos, octocrileno e ensulizol (Reyes & Vitale, 2013). Os mais utilizados são os cinamatos, como o octinoxato e cinoxato, mas devido à sua instabilidade, estes são utilizados em combinação com outros filtros (Balogh et al., 2011; González et al., 2008). Os salicilatos, como o octilsalicilato, homossalato e salicilato de trietanolamina, são compostos aromáticos bastante estáveis, sendo frequentemente utilizados há vários anos como solventes para filtros pouco solúveis como as benzofenonas, também filtros UVB, e os cinamatos (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011). O salicilato de trietanolamina é solúvel em água e, logo, é facilmente removível da pele (Walters & Roberts, 2008).

Atualmente tem sido estudado o encapsulamento em nanopartículas do octinoxato, demonstrando-se uma diminuição da sua fotodegradação (González et al., 2008).

A maioria dos filtros UVA consegue absorver alguma radiação UVB (González et al., 2008). Dentro dos agentes orgânicos mais importantes que conferem proteção contra a radiação UVA destaca-se as benzofenonas, o meridamato e a avobenzona (X). A oxibenzona é a benzofenona mais utilizada, absorvendo tanto a radiação UVA como a

radiação UVB (Walters & Roberts, 2008). No entanto, tem como desvantagem ser rapidamente oxidável, originando uma elevada incidência de dermatites de contacto (González et al., 2008; Reyes & Vitale, 2013). A avobenzona, que absorve a radiação UVA, é bastante instável, perdendo rapidamente 50-60% da sua capacidade fotoprotetora após uma hora de exposição solar (Reyes & Vitale, 2013; Walters & Roberts, 2008). Desta forma, a oxibenzona e a avobenzona são comumente utilizadas em combinação com outros filtros solares, como o octocrileno, com o objetivo de tornar as formulações mais estáveis (Rai et al., 2012; Walters & Roberts, 2008).

A combinação de diferentes filtros nos protetores solares resulta numa proteção contra a radiação UVA e UVB. Por exemplo, a utilização da avobenzona, filtro contra a radiação UVA, com um Salicilato, como o homossalato ou o octilsalicilato, que atuam contra a radiação UVB, origina um protetor solar que abrange ambas as radiações (Reyes & Vitale, 2013).

Para atuar ao nível de todo o espectro de radiação, foram desenvolvidos novos compostos, com a habilidade de efetuar uma proteção de largo espectro, quer contra a radiação UVA quer contra raios UVB (S Gonzalez et al., 2011; Reyes & Vitale, 2013). Os filtros mais recentemente introduzidos para atuar a este nível foram o Mexoryl e o Tinosorb (Gilaberte & González, 2010).

Os filtros Mexoryl foram desenvolvidos pela L'Oréal, existindo atualmente o Mexoryl SX ou Ecamsule e o Mexoryl XL.

O Mexoryl SX, designado de ácido tereftalideno dicânfora sulfónico ou Ecamsule, promove a proteção da pele contra a radiação UV e a sua aplicação diária através de um protetor solar previne os danos na pele causados pela radiação UV (Gilaberte & González, 2010; Rai et al., 2012). É um filtro orgânico foto-estável e absorve a radiação entre 290-400nm, com um pico máximo de absorção a 345nm, tornando-se um filtro de amplo espectro, mas com maior absorção ao nível da radiação UVA (Balogh et al., 2011; Wang et al., 2010). É frequentemente usado em formulações com a Avobenzona e outros filtros UVB (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011; Rai et al., 2012).

O Mexoryl XL, denominado drometrizol trisiloxano ou silitriazol, é um filtro constituído por dois grupos químicos: o 12-hidroxifenilbenzatriazol que absorve a radiação UVB e UVA, e por uma cadeia de silicone lipossolúvel (Walters & Roberts, 2008). Este é foto-estável e é mais efetivo contra os raios UVA-II (4). Quando combinado

com o Mexoryl SX em formulações, apresentam um efeito sinérgico aumentando a capacidade fotoprotetora (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011).

A *Ciba Speciality Chemicals*, na Suíça, desenvolveu dois filtros de largo espectro: Tinosorb S e Tinosorb M (Walters & Roberts, 2008).

O Tinosorb S, designado de bis-etilexiloxifenol-metoxi-feniltriazina ou Bemotrizinol é um óleo solúvel de elevada estabilidade e peso molecular, que confere proteção de largo espectro de 280 a 380nm, com dois picos de absorção a 310 e 343nm (Rai et al., 2012; Walters & Roberts, 2008; Wang et al., 2010). Este tem um efeito sinérgico e estabilizador quando utilizado em combinação com alguns filtros, como a avobenzona e o octinoxato (S Gonzalez et al., 2011).

O Tinosorb M, também denominado de metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol ou bisoctriazol, é igualmente um filtro de largo espectro com dois picos de absorção, a 303 e a 360nm (Rai et al., 2012; Wang et al., 2010). Apresenta elevado peso molecular e é extremamente foto-estável, o que lhe permite estabilizar outros filtros UVA, tais como a avobenzona (Wang et al., 2010). Esta molécula combina os benefícios dos filtros orgânicos e inorgânicos, tendo a capacidade de absorver a radiação e libertá-la como os filtros orgânicos, mas também de dispersar e refletir a radiação UV (Rai et al., 2012; Walters & Roberts, 2008). É composta por partículas orgânicas microfinas dispersas numa fase aquosa do protetor solar (González et al., 2008; Walters & Roberts, 2008).

Devido às suas características, os Tinosorbs são compostos que atuam na prevenção do envelhecimento cutâneo causado pela radiação UV (González et al., 2008). Para além disso, devido ao tamanho das suas partículas, a penetração através da pele é pequena, o que faz com que a absorção sistémica seja baixa (Walters & Roberts, 2008).

Os últimos desenvolvimentos ao nível dos protetores solares orgânicos passam também por uma melhoria da eficácia e aplicabilidade destes filtros. Assim, tem sido desenvolvida a produção de microcápsulas de sol-gel contendo os filtros UV encapsulados dentro de uma concha de sílica de aproximadamente 1 µm de diâmetro (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011). A vantagem deste tipo de formulação passa por uma redução na penetração dos filtros UV através da pele, assim

como uma melhoria na estabilidade e uma diminuição de possíveis reações alérgicas (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011).

Estes protetores solares recentemente introduzidos no mercado com características não penetrantes possuem propriedades químicas que limitam as moléculas a exercerem a sua função fotoprotetora ao nível do estrato córneo e, assim, bloqueiam a radiação UV de atingir as camadas mais profundas da pele e previnem que o filtro solar alcance a corrente sanguínea (Gilaberte & González, 2010).

1.2. Filtros físicos

Os filtros físicos, ou inorgânicos, como já referido anteriormente, atuam dispersando, refletindo e/ou absorvendo a radiação UV. Esta capacidade depende do seu índice de refração, do tamanho da partícula e da espessura do filme formado (Walters & Roberts, 2008). Os filtros atualmente mais utilizados são o óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO₂).

Comparando com os filtros orgânicos, estes apresentam algumas vantagens, tais como serem ambos foto-estáveis, possuírem baixo potencial alergénico, não provocarem irritação e sensibilização da pele, a penetração através da pele é limitada e conferem uma proteção de largo espectro (Smijls & Pavel, 2011; Wang et al., 2010).

Apesar de serem filtros de largo espectro, o TiO₂ demonstra ser mais efetivo frente à radiação UVB e UVA-II, enquanto o ZnO não é tão eficiente face à radiação UVB mas cobre predominantemente o espectro de radiação UVA, mais especificamente UVA-I (González et al., 2008; Rai et al., 2012; Reyes & Vitale, 2013). No entanto, as propriedades protetoras do ZnO são consideradas inferiores em comparação com outros filtros orgânicos (Rai et al., 2012; Wang et al., 2010). Em suma, as propriedades destes filtros frente ao espectro de radiação são complementares (Smijls & Pavel, 2011).

Apesar das suas vantagens, a utilização dos filtros inorgânicos provocou inicialmente uma certa relutância na população, devido ao grande tamanho das partículas, a baixa dispersão na pele e o elevado índice refratário de ambos os filtros, o que resultava na formação de uma camada branca e opaca quando aplicados na pele (OSE, 2013; Wang et al., 2010). Os produtos que contêm TiO₂ provocavam uma aparência mais branca em contacto com a pele em comparação com os produtos contendo ZnO (Wang et al., 2010).

De forma a contornar esta desvantagem, desenvolveram-se novas formulações de ZnO e TiO₂, recorrendo às nanopartículas, que apresentam dimensões inferiores a 100nm (Rai et al., 2012). A utilização destas partículas de menor dimensão nos filtros inorgânicos permite aumentar a dispersão de luz visível o que melhora a aparência cosmética do protetor solar, evitando o aspecto branco e opaco em contacto com a pele (Smijns & Pavel, 2011; Wang et al., 2010). Para além disso, as nanopartículas de ZnO e TiO₂ vão permitir um aumento das propriedades dos protetores solares contra a radiação UV (Latha et al., 2013; OSE, 2013; Wang et al., 2010). As nanopartículas de TiO₂ apresentam a sua proteção UV mais favorável com dimensões entre 20 a 30nm, enquanto as partículas de ZnO com dimensões entre 60 e 120nm (Wang et al., 2010).

Alguns autores reportaram que as nanopartículas de ZnO e TiO₂ apresentam alguma fotossensibilidade e podem reagir com a luz visível, comprometendo assim a sua eficácia ou mesmo causar danos ao nível da pele (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011; Rai et al., 2012). Para prevenir a sua instabilidade e assegurar a sua eficácia, têm sido desenvolvidas novas técnicas de preparação destas partículas, tais como a sua encapsulação ou a utilização de esferas (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011; Latha et al., 2013).

Ao nível da encapsulação, estas partículas são revestidas com dimeticone ou sílica, o que vai permitir a sua estabilização (Gonzalez et al., 2011). Uma recente tendência consiste na encapsulação destas substâncias em combinação com cera de carnaúba (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008), que contém Cinamatos que vão ter um efeito sinérgico com o TiO₂, resultando num aumento da estabilidade, na melhoria da viscosidade, assim como num aumento considerável do FPS (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011; Rai et al., 2012).

As microesferas de polímeros de celulose têm sido desenvolvidas para uso em combinação com os filtros, tendo a capacidade de permanecer na superfície da pele. Estas esferas vão refletir a luz solar e podem levar a um aumento do FPS. Como exemplo, tem-se Solterra Boost, SolPerform e SunSpheres (Gilaberte & González, 2010).

1.3. Antioxidantes

A pele encontra-se constantemente em contacto com a radiação solar e substâncias ambientais, o que provoca a formação de radicais livres na pele (Walters &

Roberts, 2008). Estas ERO, tal como já referido, podem ser neutralizadas por um mecanismo fisiológico de defesa do próprio organismo, que utiliza os antioxidantes endógenos. No entanto, quando este sistema endógeno se torna insuficiente para neutralizar as ERO e equilibrar o sistema, a utilização de antioxidantes exógenos poderá levar a uma estabilização do mesmo, revertendo o efeito causado pelas espécies oxidativas (Pouillot et al., 2011; Wang et al., 2010).

Os antioxidantes são atualmente incorporados em produtos cosméticos, nomeadamente nos protetores solares, com o objetivo de reduzirem os danos oxidativos provocados pelas ERO induzidas pela radiação UV (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011; Wang et al., 2010). Muitas das substâncias utilizadas nas formulações têm revelado ter também propriedades fotoprotetoras (Gilaberte & González, 2010).

É de extrema importância que as formulações que contêm antioxidantes cumpram vários requisitos, tais como (Allemann & Baumann, 2008; Wang et al., 2010):

- O antioxidante incorporado na formulação deve ter uma forte capacidade antioxidante de forma a extinguir as ERO;
- Os antioxidantes não devem ser convertidos em espécies reativas que iniciem uma cascata de reações em cadeia de radicais;
- Os agentes antioxidantes devem ser estáveis na formulação;
- Devem ser bem absorvidos pela pele, de forma a ter uma penetração satisfatória que permita atingir o tecido alvo e permanecer o tempo suficiente para exercer a ação desejada.

Os antioxidantes utilizados em formulações tópicas para proporcionar a proteção solar serão descritos abaixo.

1.3.1. Vitaminas

As vitaminas são antioxidantes classicamente usados em formulações cosméticas, bem como em protetores solares.

A vitamina C, denominada de ácido ascórbico, é um antioxidante potente e predominante da pele, solúvel em água e de baixo peso molecular (Pouillot et al., 2011). Esta vitamina possui algumas propriedades, que incluem a sua capacidade de melhorar a função barreira da epiderme, assim como a sua aplicação tópica demonstra proteger as estruturas da pele contra os danos causados pela radiação UV, através da proteção das células contra os radicais livres (J.-Y. Lin et al., 2003; Pouillot et al., 2011; Wang et al., 2010). Devido à sua natural instabilidade nas formulações, têm sido usados os seus derivados, incluindo-se o ascorbil fosfato de magnésio e o palmitato de ascorbil, que apresentam menor atividade antioxidante em comparação com a vitamina C mas que são mais estáveis. Estes são posteriormente convertidos no ácido ascórbico ativo no interior das células (Wang et al., 2010).

A vitamina E, designada α -tocoferol, é um potente antioxidante lipossolúvel que tem como função proteger as estruturas lipídicas, inibindo a peroxidação das membranas (J.-Y. Lin et al., 2003; Pouillot et al., 2011). A aplicação tópica de vitamina E demonstra uma série de efeitos protetores, tais como a proteção da pele contra o eritema solar, a prevenção do envelhecimento cutâneo, do cancro de pele e da imunossupressão induzidos pela radiação UV (J.-Y. Lin et al., 2003; Rai et al., 2012).

A combinação destas duas vitaminas tem sido atualmente utilizada com o objetivo de aumentar a eficácia protetora frente à radiação UV (Gálvez, 2010; J.-Y. Lin et al., 2003). Estas atuam sinergicamente, já que quando a vitamina E é oxidada pelos radicais livres, a vitamina C tem a capacidade de a regenerar (J.-Y. Lin et al., 2003; Pouillot et al., 2011). Assim, a utilização destes dois antioxidantes em conjunto complementa a ação dos protetores solares contra os danos causados pelos raios solares.

1.3.2. Polifenóis

Os polifenóis são um grupo de substâncias químicas encontradas nas plantas e presentes nas raízes, folhas, flores e frutos (Barel et al., 2009; Gilaberte & González, 2010). Dentro deste vasto grupo, destacam-se os flavonóides, os polifenóis do chá verde, o resveratrol, o ácido cafeico e ferúlico, o extrato da fruta romã e o extrato de *Polypodium leucotomos*. Muitos destes compostos possuem propriedades fotoprotetoras que, quando aplicados a nível tópico, têm a capacidade de prevenir a penetração da radiação através da pele (S Gonzalez et al., 2011; Nichols & Katiyar, 2010).

Assim, os polifenóis têm a habilidade para atuar como antioxidantes, na redução da inflamação e dos danos ao nível do DNA causados pela radiação UV, sendo fortes candidatos a serem incluídos nas formulações dos protetores solares (González et al., 2008; Nichols & Katiyar, 2010).

1.3.2.1. Flavonóides

Os flavonóides são encontrados nas plantas, na fruta, vegetais e bebidas. Estes contêm na sua estrutura química um número variável de grupos hidroxilo e vão proteger o organismo contra danos provocados por oxidantes, como é o caso da radiação UV, da poluição ambiental e substâncias contidas em certos alimentos (Gilaberte & González, 2010; Martínez-Flórez, González-Gallego, Culebras, & Tuñón, 2002). Estes possuem igualmente efeitos terapêuticos em algumas patologias, tais como na doença isquémica cardíaca, na aterosclerose e no cancro (Martínez-Flórez et al., 2002). Os principais flavonóides que reúnem as propriedades fotoprotetoras necessárias para serem inseridos na formulação de protetores solares serão abordados de seguida.

- Genisteína: é um potente antioxidante que, para além de aumentar a atividade dos antioxidantes endógenos (Pouillot et al., 2011), é também um inibidor específico da tirosina quinase e um fitoestrogénio, que pode ser encontrado na soja, no trevo vermelho e no ginkgo biloba (Camp, Turnham, Athar, & Elmets, 2011; S Gonzalez et al., 2011; Wang et al., 2010). A aplicação tópica de genisteína em experimentação animal demonstrou reduzir a inflamação e proteger contra a imunossupressão induzida pela radiação UV, após exposição a esta radiação (Wei, Saladi, Lu, & Wang, 2003). Em humanos, a aplicação a nível tópico deste composto antes da exposição solar revelou uma diminuição do eritema e do desconforto (Camp et al., 2011; Wei et al., 2003). Em suma, a genisteína bloqueia a radiação UVA e UVB e diminui os efeitos do fotoenvelhecimento e do cancro cutâneo associados à excessiva exposição à radiação UV (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011).

- Silimarina: é isolada dos frutos e sementes da planta cardo de leite (*Silybum marianum*), constituída maioritariamente por uma mistura de três flavonóides: silibina, silidianina e silicristina (Vaid & Katiyar, 2010). Tem um forte poder antioxidante capaz de eliminar as ERO (Rai et al., 2012) e recentes observações experimentais revelaram que este composto tem a capacidade de modular um conjunto de efeitos agudos e crónicos induzidos pela radiação UV, tais como proteger contra o eritema, os danos no DNA e

prevenir contra o cancro de pele e a imunossupressão (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008). Assim, a sua utilização em combinação com protetores solares pode oferecer uma estratégia eficaz para apaziguar os efeitos malignos causados pela radiação UV, proporcionando a proteção adequada da pele (Rai et al., 2012; Vaid & Katiyar, 2010). No entanto, são necessários mais estudos em humanos para garantir a sua máxima fotoproteção (Vaid & Katiyar, 2010).

- Equol: é um metabolito isoflavonóide proveniente da isoflavona daidzeína presente no trevo vermelho (*Trifolium pretense*) (Widyarini, 2006). Estudos recentes com aplicação tópica de equol em ratinhos demonstraram que este composto protege contra a inflamação, assim como contra a imunossupressão e o cancro de pele (Gilaberte & González, 2010; Widyarini, 2006). O mecanismo contra a imunossupressão após aplicação tópica do equol passa pela inativação da forma cis do ácido urocânico, um produto formado após exposição à radiação UV e que induz imunossupressão. Para além disso, este composto tem ainda a capacidade de proteger a pele contra alterações ao nível do DNA, já que proporciona uma proteção significativa contra a formação de dímeros de pirimidina ciclobutano, que poderão levar a lesões no DNA e subsequentemente ao aparecimento de cancro de pele (Widyarini, 2006).

- Quercetina: é o flavonóide com maior atividade antioxidante, com elevada capacidade para eliminar radicais livres e inibir a peroxidação lipídica (Bose, Du, Takhistov, & Michniak-Kohn, 2013). A sua utilização em formulações tópicas demonstra inibir eficazmente os danos induzidos na pele pela radiação UVB em animais (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011).

- Apigenina: é um bioflavonóide que pode ser encontrado na fruta e nos vegetais folhosos (Abu-Yousif et al., 2008). Estudos demonstram que a aplicação tópica deste composto em animais previne a carcinogénese induzida pela exposição à radiação UV, que pode ser mediada em parte pela capacidade de inibição da expressão da proteína cicloxigenase-2 (COX-2) induzida pela radiação UVB (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008). Estudos recentes revelam que a inibição da expressão da COX-2 pela apigenina pode reduzir a formação de tumor, através do aumento da apoptose em células com potencial carcinogénico (Abu-Yousif et al., 2008).

- Picnogenol: Este flavonóide provém da casca do pinheiro marítimo (*Pinus pinaster subsp atlântica*) e contém procianidinas monoméricas, como a catequina, a epicatequina e a taxifolina e procianidinas oligoméricas. A aplicação tópica deste composto em animais, logo após a exposição solar, manifesta uma diminuição dos

efeitos agudos e crônicos causados pela radiação UV, nomeadamente uma redução da inflamação, da imunossupressão e da carcinogénese (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008; Wang et al., 2010). Revela assim poder ser uma vantagem na prevenção de danos causados na pele em humanos, em complementaridade aos protetores solares, após a exposição à radiação (González et al., 2008).

1.3.2.2. Polifenóis do chá verde

O chá verde, proveniente das folhas da planta *Camellia sinensis*, é rico em polifenóis cujos constituintes mais ativos são a epicatequina, galhato de epicatequina, epigallocatequina e galhato de epigallocatequina (EGCG), sendo este último o mais abundante (Pouillot et al., 2011; Yusuf, Irby, Katiyar, & Elmets, 2007). Como antioxidantes, estes possuem uma atividade mais potente que a vitamina C e vitamina E, e são capazes de eliminar o oxigénio singlete, o peróxido de hidrogénio e os radicais superóxido e peróxido (Pouillot et al., 2011; Rai et al., 2012).

Diversos estudos têm demonstrado os efeitos benéficos dos polifenóis do chá verde ao nível da fotoproteção, incluindo-se as propriedades anti-inflamatórias, a prevenção do envelhecimento cutâneo, da imunossupressão e do cancro de pele induzido pela radiação UV (Rai et al., 2012; Wang et al., 2010; Yusuf et al., 2007).

Estudos preliminares revelam que o chá verde possui efeitos protetores frente à radiação UV nos humanos (Camp et al., 2011; Yusuf et al., 2007). O composto com maior atividade é o EGCG, que revelou as suas propriedades fotoprotetoras quando aplicado topicamente na pele humana (Gálvez, 2010). A sua aplicação antes da exposição solar demonstra uma proteção contra o aparecimento de eritema induzido pela radiação UV, assim como uma prevenção dos danos no DNA induzidos pela própria radiação e uma diminuição da resposta inflamatória (Camp et al., 2011; Gálvez, 2010; Yusuf et al., 2007).

A utilização de polifenóis do chá verde em formulações para aplicação tópica ainda não está bem estabelecida. Isto porque, elevadas concentrações destes compostos podem ser tóxicas e rapidamente oxidam e perdem as suas propriedades. Por este motivo, tem sido sugerido a adição de 0,1% de hidroxitolueno butilado a 10% de EGCG verificando-se um aumento significativo da estabilidade da formulação (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008).

Os polifenóis do chá verde apresentam diversos efeitos que melhoram os danos causados pela exposição à radiação UV. Assim, alegam um forte potencial a serem usados em combinação com os protetores solares, de forma a garantir a proteção da pele contra o espectro solar (Yusuf et al., 2007).

1.3.2.3. Resveratrol

O resveratrol pode ser encontrado nas uvas e seus derivados, como o vinho e sumo de uva, assim como nas nozes e amendoins (González et al., 2008; S Gonzalez et al., 2011). A aplicação tópica desta substância antes da exposição à radiação UV revela diminuir o eritema, a inflamação, assim como a produção significativa de ERO, nomeadamente o peróxido de hidrogénio (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008).

Mais recentemente foi descoberto que o resveratrol demonstra também propriedades anticarcinogénicas em modelos animais, devido ao aumento da apoptose nos danos da pele induzidos pela radiação UVB (Gilaberte & González, 2010).

1.3.2.4. Ácido cafeico e ferúlico

Estes dois compostos são antioxidantes pertencentes ao grupo dos ácidos fenólicos, um dos grandes grupos dos polifenóis, e podem ser obtidos através dos vegetais, da azeitona e do azeite (Saija et al., 2000; Wang et al., 2010). São constituídos por um anel aromático e grupos hidroxilo e carboxilo, em que a intensidade da atividade antioxidante é definida pela diferença na estrutura química ao nível do número e posição do grupo hidroxilo (Mucha, Budzisz, & Rotsztein, 2013).

A aplicação tópica destes dois ácidos revelou uma elevada proteção da pele contra o eritema induzido pela radiação UVB (Gilaberte & González, 2010; Saija et al., 2000).

Estudos feitos na pele humana demonstraram que a aplicação tópica de formulações contendo estes dois ácidos em combinação com a vitamina C e E, antes da exposição solar, e durante quatro dias, aumentam a capacidade antioxidante da própria

pele para neutralizar os danos oxidativos provados pela radiação UV, para além de reduzirem a formação de dímeros de timina (Gilaberte & González, 2010).

Assim, a utilização do ácido cafeico e ferúlico em formulações tópicas demonstra ser uma boa aposta para proteger a pele contra os danos causados pela radiação UV, sendo frequentemente usados em loções para a pele e protetores solares (Saija et al., 2000).

1.3.2.5. Extrato da fruta romã

A romã, proveniente de *Punica granatum*, é uma fonte rica em dois tipos de compostos polifenólicos, sendo estes as antocianinas e os taninos hidrolisáveis (Afaq, Saleem, Krueger, Reed, & Mukhtar, 2005; González et al., 2008). O extrato desta fruta possui uma forte atividade antioxidante, principalmente devido à presença destes taninos (Afaq et al., 2005), assim como propriedades anti-inflamatórias (Afaq et al., 2005; Syed et al., 2007).

O extrato de romã tem mostrado proteger a pele contra os efeitos nocivos causados pela radiação UV. Estudos recentes revelam que o pré-tratamento da pele humana com o extrato da fruta da romã, antes da exposição à radiação UVB, inibe a formação de dímeros de pirimidina, assim como a oxidação de proteínas (Gilaberte & González, 2010). Para além disso, este extrato manifestou ser um possível agente preventivo do cancro de pele, dada a sua capacidade de a proteger contra a radiação UVA, através da modulação das vias celulares, como a inibição da proliferação nos queratinócitos e promoção da apoptose em células danificadas pela radiação UVA (Afaq et al., 2005; Syed et al., 2007).

1.3.2.6. Extrato de *Polypodium leucotomos*

O extrato de *Polypodium leucotomos* é rico em polifenóis e obtido através das folhas de *P. leucotomos*. Os novos desenvolvimentos na área das plantas levaram a descobertas associadas à utilização oral e tópica deste extrato como fotoprotetor, com o nome comercial de Fernblock® (Salvador Gonzalez, Gilaberte, Philips, & Juarranz, 2011).

As propriedades fotoprotetoras deste extrato advêm em grande parte do seu forte poder antioxidante, devido ao elevado teor em compostos fenólicos, tais como por exemplo o ácido cafeico e ferúlico, anteriormente abordados (Salvador Gonzalez et al., 2011).

O seu poder antioxidante permite-lhe neutralizar as ERO induzidas pela radiação UV, nomeadamente a eliminação do anião superóxido e o oxigénio singlete (Gálvez, 2010; Salvador Gonzalez et al., 2011).

Assim, a aplicação tópica do extrato de *P. leucotomos*, para além das propriedades antioxidantes frente à radiação UV, apresenta também propriedades anti-inflamatórias e imunoprotetoras (S Gonzalez et al., 2011; Salvador Gonzalez et al., 2011).

Estudos feitos em humanos revelam que a utilização tópica deste extrato inibe o eritema induzido pela exposição à radiação solar (Salvador Gonzalez et al., 2011) e que a sua utilização após a exposição diminui de forma significativa o desenvolvimento de tumores induzidos pela radiação UVB em animais (Gilaberte & González, 2010). Revela assim, ter um papel importante na prevenção do cancro de pele, através do retardamento das lesões ao nível do DNA, assim como ao nível da imunossupressão, através da prevenção da conversão do ácido urocânico da sua forma trans para cis e da eliminação das células de Langerhans (Gálvez, 2010; Gilaberte & González, 2010; Salvador Gonzalez et al., 2011).

Dadas as suas propriedades anti-inflamatórias, é de frisar que este extrato é frequentemente utilizado no tratamento de certas doenças que implicam condições de inflamação da pele, como o caso do vitiligo e psoríase (Salvador Gonzalez et al., 2011).

1.3.3. Carotenóides

Os carotenóides são muito utilizados ao nível da dieta por terem uma elevada atividade antioxidante e trazerem vários benefícios para a saúde, diminuindo o risco de desenvolvimento de algumas doenças, como ao nível dos olhos e de cancro. Os mais estudados englobam o betacaroteno, o licopeno, a luteína, a zeaxantina e a astaxantina (Krinsky & Johnson, 2005; Stahl & Sies, 2012a).

1.3.3.1. Betacaroteno

É utilizado como fotoprotetor devido à sua ação antioxidante, que atua contra os radicais livres induzidos pela radiação UV, de forma a proteger a pele contra o eritema (Gálvez, 2010; Stahl & Sies, 2012a). Este composto tem uma estrutura análoga à vitamina A, e vai atuar como um agonista da mesma (Kar, 2002).

A sua utilização a nível tópico, incluído numa formulação contendo filtros solares com largo espectro de absorção, revelou ser eficaz no tratamento do melasma, isto é, no tratamento de manchas escuras em certas regiões da pele como resultado da exposição à radiação UV. Assim, a sua incorporação em nanotalosferas, um veículo próprio para a libertação de betacaroteno ao nível dos melanócitos, demonstrou eficácia contra este efeito causado pela radiação UV, com o mínimo de efeitos adversos (Kar, 2002).

No entanto, a sua ação a nível tópico tem sido pouco investigada, dado que a sua grande utilização é ao nível da suplementação.

1.3.3.2. Astaxantina

É um tipo de carotenóide e representa um pigmento xantofílico natural, eficiente na neutralização das ERO, assim como na inibição da acumulação de poliaminas livres induzidas pela radiação UVA (S Gonzalez et al., 2011; González et al., 2008).

1.3.3.3. Licopeno

Este composto é encontrado em diversos vegetais e frutas, como no tomate, na melancia, goiaba e papaia. Representa um carotenóide com elevado poder antioxidante e anticarcinogénico (Camp et al., 2011; Pouillot et al., 2011).

O licopeno tem a capacidade de eliminar os radicais livres, reduzir a peroxidação lipídica e prevenir o eritema, induzidos pela radiação UV (Pouillot et al., 2011).

A sua aplicação tópica em experimentação animal revela uma proteção contra o cancro de pele induzido pela exposição crónica à radiação UV. No entanto, a sua utilização para prevenir estes efeitos nocivos é largamente feita por via oral, através da

ingestão de alimentos que contenham este carotenóide (Camp et al., 2011; Stahl & Sies, 2012a).

1.3.4. Outras substâncias com propriedades antioxidantes

Para além das substâncias antioxidantes anteriormente abordadas e com elevada relevância atualmente ao nível da proteção tópica da radiação UV, existe ainda uma variada lista de outros compostos antioxidantes que poderão ser utilizados como forma de prevenção e proteção contra os danos causados pela radiação solar.

1.3.4.1. Extrato de brócolos

Estudos revelam que o extrato de brócolos protege a pele contra os efeitos nocivos causados pela radiação UV. A aplicação tópica deste extrato poderá ser útil antes e depois do protetor solar, já que este não funciona como um protetor solar que absorve a radiação UV (Gilaberte & González, 2010; Hampton, 2007). O agente químico presente no extrato responsável pelo efeito causado pelo mesmo é o sulforafano, que vai atuar no interior das células incentivando-as a produzirem enzimas protetoras contra a radiação UV (Hampton, 2007).

A aplicação tópica do extrato de brócolos revela assim, em vários estudos, uma redução do eritema induzido pela radiação UV, assim como uma diminuição da inflamação (Gilaberte & González, 2010; Hampton, 2007).

1.3.4.2. *Polygonum multiflorum*

A raiz de *Polygonum multiflorum* é amplamente utilizada na medicina oriental, devido às suas propriedades antibacterianas e antifúngicas, assim como a sua atividade antioxidante no combate ao envelhecimento (González et al., 2008; Hwang et al., 2006).

A aplicação tópica deste extracto mostrou resultados quando aplicado antes e/ou depois da exposição à radiação UV. Em suma, a sua aplicação origina uma inibição do stress oxidativo causado pela radiação UVB, nomeadamente a inibição da destruição da

enzima superóxido dismutase, uma enzima antioxidante cuja atividade é suprimida pela radiação UVB (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008; Hwang et al., 2006).

1.3.4.3. Agentes quelantes do ferro

O ferro tem um papel importante na formação de radicais livres. A pele exposta à radiação UV resulta num aumento dos níveis de ferro intracelular, levando à formação de ERO, verificando-se que o ferro causa assim stress oxidativo no organismo (Bissett & McBride, 1996; Kitazawa, Iwasaki, & Sakamoto, 2006).

No entanto, a eliminação destes radicais induzidos pela atividade do ferro poderá contribuir para a proteção da pele contra a radiação UV. Assim, diversos agentes quelantes do ferro têm sido sugeridos para incorporação em produtos fotoprotetores (Gilaberte & González, 2010; Kitazawa et al., 2006).

A utilização destes agentes quelantes em formulações irá permitir sequestrar o ferro livre e formar um complexo estável com os iões de ferro, de forma a prevenir a formação das ERO causadas pela exposição à radiação UV (Kitazawa et al., 2006).

Estudos demonstram que a aplicação tópica na pele humana de agentes quelantes como a 2-furildioxina (FDO) exerce efeitos inibitórios na formação do eritema e na hipertrofia da epiderme, induzidos pela radiação UV (Bissett & McBride, 1996; Kitazawa et al., 2006). A sua aplicação tópica, quer sozinha quer em combinação com protetores solares, revela aumentar o FPS, proteger a pele contra o aparecimento de sinais característicos do envelhecimento cutâneo, como as rugas, assim como retardar o aparecimento de tumores em ratinhos sem pêlo (Bissett & McBride, 1996). Em suma, a aplicação da FDO em combinação com protetores solares mostra ser um potente fotoprotetor contra a exposição à radiação.

Estudos mais recentes demonstram que o agente quelante N-(-4-piridoxi/metelino)-L-serina, denominado de PYSerine, atenua os danos na pele causados pela radiação UVB. A sua aplicação tópica reduz igualmente a hipertrofia da epiderme e atrasa a formação das rugas induzidas pela exposição crónica à radiação UVB (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008; Kitazawa et al., 2006).

Novas estratégias têm sido implementadas para alargar o espectro de proteção dos protetores solares e diminuir os danos agudos e crónicos provocados pela radiação UV. Para isso, além da incorporação de filtros físicos e/ou químicos nos atuais protetores solares, a utilização simultânea com antioxidantes revela resultados bastante positivos, não só por algumas espécies antioxidantes terem a capacidade de aumentar a estabilização de alguns filtros, mas também reduzir-se o número de ingredientes nas formulações de protetores solares e manter, ou mesmo aumentar, a eficácia dos mesmos contra o espectro de radiação (Gilaberte & González, 2010).

1.4. Enzimas de reparação do DNA

A exposição crónica à radiação UV, como anteriormente abordado, conduz ao envelhecimento cutâneo e a danos ao nível do DNA que podem originar cancro de pele (Emanuele, Altabas, Altabas, & Berardesca, 2013).

Para melhorar os mecanismos de reparação do DNA causados pela exposição à radiação UV, de forma a minimizar os efeitos crónicos desta exposição, uma nova abordagem de fotoproteção sugere a utilização de enzimas de reparação do DNA. A sua utilização demonstra ser eficaz antes ou depois da exposição à radiação UV. Os principais exemplos são a T4 Endonuclease V e a Fotoliase (Emanuele et al., 2013; Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008).

Estas enzimas têm, assim, a capacidade de reverter os mecanismos associados ao envelhecimento da pele e à carcinogénese causados pela exposição à radiação UV (Emanuele et al., 2013).

1.4.1. Fotoliase

É uma enzima de reparação do DNA derivada da alga *Anacystis nidulans*. Esta pode ser encontrada em plantas, bactérias, répteis e anfíbios (Camp et al., 2011; González et al., 2008).

A aplicação tópica desta enzima na pele humana através de uma loção lipossomal demonstrou ser efetiva na redução do risco de desenvolver cancro de pele, através de uma eficiente remoção das lesões causadas no DNA pela radiação UVB,

nomeadamente os dímeros de pirimidina ciclobutano formados (Berardesca, Bertona, Altabas, Altabas, & Emanuele, 2012; Emanuele et al., 2013).

Assim, a adição da enzima fotoliase aos protetores solares aumenta significativamente a prevenção dos danos no DNA induzidos pela radiação, assim como a apoptose, quando aplicada na pele humana (Emanuele et al., 2013).

1.4.2. T4 Endonuclease V

Esta enzima, também conhecida como dimericina, é isolada a partir da bactéria *Escherichia coli* e é frequentemente utilizada no tratamento do xeroderma pigmentoso, uma doença caracterizada por uma desordem genética na reparação do DNA e que leva a uma elevada susceptibilidade a cancro de pele e extrema sensibilidade à luz solar (S Gonzalez et al., 2011; González et al., 2008).

A aplicação tópica desta enzima através de lipossomas facilita a sua distribuição através da pele, permitindo aumentar os mecanismos de reparação do DNA (Gilaberte & González, 2010). Após aplicada, esta vai identificar os dímeros de pirimidina ciclobutano formados em consequência da exposição à radiação solar, inicia a sua reparação e estimula a sua remoção. Para além disso, a T4 endonuclease V também diminui a imunossupressão, através da redução da síntese e expressão de algumas citocinas imunossupressoras, como a interleucina 10 (IL-10) (Camp et al., 2011; Gilaberte & González, 2010). Por último, foi demonstrado ainda que esta enzima previne contra o eritema solar (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011; González et al., 2008).

1.5. Outros agentes fotoprotetores tópicos

1.5.1. Cafeína e benzoato sódico de cafeína

Estes dois compostos têm a capacidade de absorver a radiação UV na gama UVB, apresentando propriedades fotoprotetoras (Conney, Lu, Lou, Kawasumi, & Nghiem, 2013; Gilaberte & González, 2010).

A sua aplicação tópica revela propriedades anti-carcinogénicas, assim como na prevenção do eritema causado pela radiação UV (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008).

Os estudos demonstram que a utilização da cafeína e do benzoato sódico de cafeína como componentes dos protetores solares, é eficaz na inibição da formação de dímeros de timina no DNA induzidos pela radiação UVB, assim como na prevenção de lesões causadas pela mesma radiação, tais como o eritema solar. Revelam ainda aumentar a apoptose nas células de DNA lesadas pela radiação UVB (Lu et al., 2007). O benzoato sódico de cafeína demonstrou ser mais eficaz que a cafeína (Conney et al., 2013; Lu et al., 2007).

No entanto, são necessários mais estudos para determinar a eficácia e segurança da aplicação tópica destes dois compostos, em conjunto ou separados, ou incorporados em formulações de protetores solares (Lu et al., 2007).

1.5.2. Oligonucleótidos de DNA

Consistem em fragmentos de DNA, mais especificamente oligonucleótidos de timidina, que são aplicados topicamente na pele com o objetivo de melhorar a resposta celular à radiação UV subsequente (González et al., 2008).

A sua aplicação tópica desencadeia uma resposta que vai resgatar as células expostas à radiação UV, envolvendo processos como o aumento da melanogénese e da taxa de reparação do DNA, assim como a diminuição da proliferação na epiderme durante o processo de reparação do DNA após a exposição à radiação UV (Arad et al., 2008; Arad, Konnikov, Goukassian, & Gilchrest, 2006).

A aplicação tópica de oligonucleótidos de timidina revelou ainda diminuir a expressão da COX-2, aumentar a apoptose e reduzir significativamente os dímeros de pirimidina ciclobutano formados durante a exposição à radiação UV (Arad et al., 2008; Gilaberte & González, 2010).

Estes resultados sugerem assim que a aplicação tópica destes poderá reduzir o risco de carcinogénese e, logo, diminuir os efeitos causados pela exposição crónica à radiação UV (Arad et al., 2006).

1.5.3. Osmólitos

Os osmólitos são pequenas moléculas responsáveis pelo controlo e estabilização do ambiente celular, mantendo o volume celular adequado, mesmo em condições de stress (Rai et al., 2012; Rockel et al., 2007).

Estes solutos orgânicos, para além de manterem o volume da célula, revelam também proteger a célula contra agentes nocivos, como as ERO, induzidas pela radiação UV (Gilaberte & González, 2010; Rai et al., 2012; Rockel et al., 2007).

Dentro destes, destaca-se os osmólitos taurina e ectoína, que têm demonstrado proteger as células contra os efeitos prejudiciais da radiação UV, sendo utilizados em diversas formulações de protetores solares disponíveis atualmente (Rai et al., 2012).

O osmólito taurina foi identificada como um novo fator endógeno para proteger contra os danos causados pela radiação UV, não só pela sua capacidade de proteção contra a imunossupressão induzida pela radiação UVB, mas também pelas suas propriedades antioxidantes e de estabilização da membrana (Rockel et al., 2007).

Por outro lado, a aplicação tópica do osmólito ectoína, após a exposição à radiação UV, revelou prevenir a redução das células de Langerhans, assim como a formação de eritema solar (Gilaberte & González, 2010).

Apesar de existir uma vasta lista de substâncias que comprovam ser capazes de proteger a pele dos efeitos causados pela radiação UV em estudos feitos em animais, é necessário realizar mais estudos para garantir a segurança e eficácia destas substâncias quando aplicadas a nível tópico na pele humana e, desta forma, promover uma fotoproteção adequada.

2. Fotoproteção oral

A fotoproteção oral tem sido nos últimos anos uma nova abordagem para complementar a proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação UV (Gilaberte & González, 2010; S Gonzalez et al., 2011).

Existe atualmente uma variada lista de compostos administrados oralmente. O mecanismo pelo qual estes desencadeiam a proteção é bastante variado, englobando atividades antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora (Gilaberte & González, 2010).

2.1. Vitaminas

A excessiva exposição à radiação UV, tal como anteriormente referido, faz com que os sistemas antioxidantes endógenos se tornem insuficientes. Por isso, uma boa estratégia de fotoproteção, complementada pela proteção tópica, é fazer uma dieta rica em vitaminas com forte poder antioxidante, como a vitamina E e a vitamina C (Steenvoorden & van Henegouwen, 1997). No entanto, a utilização destas vitaminas por via oral para desempenhar as funções fotoprotetoras tem sido abordada através da combinação destas duas (Eberlein-König, Placzek, & Przybilla, 1998; Steenvoorden & van Henegouwen, 1997). A vitamina C e a vitamina E, em conjunto, demonstram reduzir a reação à queimadura solar, o que poderá indicar uma redução dos riscos causados pela exposição à radiação UV (Eberlein-König et al., 1998).

Para além disso, a vitamina C e a vitamina E são cada vez mais utilizadas em combinação com outras substâncias fotoprotetoras, o que será abordado mais à frente.

2.2. Carotenóides

A ingestão de carotenóides através da alimentação permite a sua distribuição pelos tecidos expostos à radiação solar, como a pele ou os olhos, e posterior prevenção dos danos causados pela radiação UV, através de um efeito fotoprotetor (Stahl & Sies, 2007).

Os principais carotenóides com esta ação a nível sistémico são o betacaroteno e o licopeno, que podem ser obtidos através de diversas frutas e vegetais, ou através de suplementos alimentares (Stahl & Sies, 2007, 2012b). Ambos os compostos têm a capacidade de modular as propriedades da pele quando ingeridos através da dieta alimentar ou na forma de suplementos (Stahl & Sies, 2012b).

Uma dieta alimentar rica nestes compostos poderá contribuir para uma proteção ao longo da vida contra a radiação UV (Stahl & Sies, 2007).

2.2.1. Betacaroteno

Os suplementos de betacaroteno são largamente utilizados, sendo conhecidos como protetores solares orais (Stahl & Sies, 2005).

Os efeitos causados pela administração deste composto estão relacionados com a sua potente atividade antioxidante. Estudos realizados em humanos provam que, após a sua administração, os seus níveis no plasma e na pele vão diminuir os efeitos causados pela exposição à radiação UV, nomeadamente há um significativo aumento da DEM e, logo, uma melhoria na prevenção contra o aparecimento do eritema solar (Stahl & Sies, 2005, 2012a, 2012b).

No entanto, nos suplementos utilizados nos dias de hoje, o betacaroteno é combinado com outras substâncias fotoprotetoras, tais como vitaminas e outros carotenóides (Stahl & Sies, 2005).

A eficácia do betacaroteno enquanto fotoprotetor vai depender da dose administrada, assim como da duração de tratamento antes da exposição à radiação UV (Stahl & Sies, 2012a).

2.2.2. Licopeno

O licopeno é o carotenóide presente em maior quantidade no tomate. Diversos estudos têm demonstrado a capacidade fotoprotetora deste composto, através da sua ingestão na alimentação (Camp et al., 2011; Stahl & Sies, 2005, 2012a).

A pasta de tomate, extremamente rica em licopeno, revela ser uma fonte protetora contra os danos cutâneos causados em humanos pela radiação UV (Stahl & Sies, 2005, 2007, 2012a). A dieta com licopeno na forma de pasta de tomate, durante um período de 10 semanas, revelou um grande aumento da presença deste composto no organismo, assim como um aumento do nível de carotenóides na pele (Stahl & Sies,

2005, 2012a). Após estas 10 semanas, a formação do eritema induzido pela radiação UV e a sua intensidade foram significativamente mais baixas (Stahl & Sies, 2005).

Assim, os estudos confirmam que o eritema induzido pela radiação UV pode ser melhorado através de uma intervenção alimentar rica em licopeno (Stahl & Sies, 2005).

2.3. Polifenóis

2.3.1. Extrato de *Polypodium leucotomos*

O extrato desta planta, comercialmente chamado de Fernblock[®], pertence a uma nova geração de preparações fotoprotetoras naturais que tem a capacidade de proteger a pele não só através da aplicação tópica, como anteriormente abordado, mas também por administração oral (Salvador Gonzalez et al., 2011).

Os seus efeitos, quando administrado oralmente, são semelhantes quando aplicado ao nível da pele. A sua administração por via oral deve ser feita antes da exposição à radiação UV e, aquando da exposição, esta deve ser reforçada e complementada com a aplicação tópica do mesmo (Salvador Gonzalez et al., 2011).

A administração oral deste extrato revelou que a maioria dos seus efeitos benéficos está relacionada com o seu forte poder antioxidante, através da remoção das ERO geradas durante a exposição e da inibição dos danos oxidativos causados no DNA pela radiação UV (Aguilera et al., 2013; Salvador Gonzalez et al., 2011; Rodríguez-Yanes, Juarranz, Cuevas, Gonzalez, & Mallol, 2012).

Um efeito importante causado pela administração oral de *Polypodium leucotomos* é a sua capacidade para aumentar a expressão do gene p53, um supressor tumoral (Gilaberte & González, 2010; Rodríguez-Yanes et al., 2012). O aumento na atividade deste gene vai interromper a proliferação celular e promover a reparação do DNA, através da remoção dos dímeros de pirimidina ciclobutano formados pela exposição à radiação UV (Gilaberte & González, 2010; Rodríguez-Yanes et al., 2012).

A suplementação com este extrato permite ainda reduzir a sensibilidade à radiação UV, quer a nível ocular quer ao nível da pele, prevenindo o aparecimento de queimaduras (Aguilera et al., 2013).

2.3.2. Polifenóis do chá verde

O chá verde é uma bebida popularmente consumida em todo o mundo. A ingestão dos polifenóis do chá verde com água tem revelado propriedades interessantes ao nível da fotoproteção em modelos animais (Meeran, Akhtar, & Katiyar, 2009).

A administração oral dos polifenóis do chá verde, especialmente do EGCG, o mais potente antioxidante destes, demonstra aumentar a DEM, assim como reduzir a carcinogénese e envelhecimento cutâneo induzidos pela radiação UV (Meeran et al., 2009; Pouillot et al., 2011).

Os efeitos causados pelos polifenóis do chá verde quando administrados oralmente aparentam ser mediados em parte pela interleucina 12 (IL-12), um mediador da inflamação. A indução da IL-12 por parte destes constituintes leva a uma diminuição da inflamação, uma prevenção da imunossupressão e um aumento da reparação e remoção de danos induzidos no DNA (S Gonzalez et al., 2011; Meeran et al., 2009).

Assim, estudos sugerem que a reparação nos danos de DNA devido à indução da IL-12 por parte da administração oral dos polifenóis do chá verde poderá ser uma boa estratégia para a prevenção de doenças associadas a uma inflamação da pele, incluindo o cancro de pele (Meeran et al., 2009).

2.3.3. Genisteína

Alguns flavonóides têm demonstrado propriedades fotoprotetoras não só a nível tópico, mas também quando administrados oralmente. É o caso da genisteína, cuja dieta rica em produtos de soja, onde esta pode ser encontrada, está associada a uma redução da incidência de certos tipos de cancro (Camp et al., 2011; Wei et al., 2003).

Estudos em modelos animais revelam que a administração oral de genisteína reduz a inflamação aguda causada pela radiação UV, o envelhecimento cutâneo, e inibe a formação de cancro de pele induzido pela radiação UV (Camp et al., 2011; S Gonzalez et al., 2011).

Um estudo mostrou que a ingestão por ratinhos de água contendo uma certa quantidade de genisteína, duas semanas antes da exposição à radiação UVB e, por sua

vez, complementado durante o período de exposição, inibiu a carcinogénese induzida pela radiação UVB (Wei et al., 2003).

No entanto, os estudos indicam que a aplicação tópica de genisteína é mais efetiva do que através da suplementação oral. Apesar disso, a genisteína tem a capacidade suficiente para inibir a carcinogénese induzida pela radiação UVB, seja por via oral ou tópica (S Gonzalez et al., 2011; Wei et al., 2003).

2.4. Outros agentes fotoprotetores orais

As descobertas de novas substâncias com propriedades fotoprotetoras quando administradas oralmente são constantes. No entanto, destacam-se os agentes que apresentam estudos definidos e comprovados da sua eficácia na proteção contra a radiação UV.

2.4.1. Selénio

O selénio é um oligoelemento essencial, que é incorporado no aminoácido cisteína para dar origem à selenocisteína. Por sua vez, esta é integrada em proteínas, designando-se assim de selenoproteínas (Cassidy et al., 2013; Meeran et al., 2009). O selénio contido nestas proteínas tem um papel muito importante para a atividade das enzimas glutathione peroxidase (GPx) e tioredoxina redutase (TrxR), duas enzimas caracterizadas por um forte papel na defesa do organismo contra o stress oxidativo (Cassidy et al., 2013; Wang et al., 2010).

Assim, a suplementação com selénio é demonstrada em diversos estudos ter um efeito protetor contra os danos induzidos pela exposição à radiação UV (Baliga, Wang, Zhuo, Schwartz, & Diamond, 2007; Wang et al., 2010; Weeks, Hanna, & Cooperstein, 2012), nomeadamente contra a oxidação do DNA e a destruição da membrana lipídica (Wang et al., 2010). Para além disso, estudos comprovam que a capacidade do selénio quando administrado oralmente para prevenir ou reparar danos ao nível do DNA induzidos pela radiação UV é complementada durante o processo por, pelo menos, o aumento da expressão de uma selenoproteína, a GPx-1 (Baliga et al., 2007; Weeks et al., 2012).

2.4.2. Chocolate

As sementes de cacau são extremamente ricas em polifenóis e apresentam fortes propriedades antioxidantes. Os principais compostos fenólicos presentes nas sementes são os flavonóis, como a catequina e epicatequina e as procianidinas (Gilaberte & González, 2010; Williams, Tamburic, & Lally, 2009). Durante o processo de fabrico do chocolate, uma grande parte da atividade antioxidante deste composto é perdida, o que condiciona posteriormente os seus efeitos (Williams et al., 2009).

A ingestão regular de chocolate rico nestes compostos fenólicos pode tornar-se efetiva na proteção da pele contra os efeitos nocivos causados pela radiação UV (Heinrich, Neukam, Tronnier, Sies, & Stahl, 2006; Williams et al., 2009). Estes compostos possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que poderão estar na origem do mecanismo de proteção contra a radiação por parte destas substâncias, já que têm a capacidade de atuar sobre as ERO e os mediadores da inflamação (Williams et al., 2009).

Um estudo revelou que a ingestão de chocolate rico em flavonóis, sujeito a um processo de produção que permitiu a preservação de elevadas quantidades de compostos polifenólicos, diminuiu o risco de aparecimento de eritema induzido pela radiação UV, mas também o risco de outros danos crónicos da pele, como envelhecimento cutâneo e cancro de pele, em comparação com a ingestão de chocolate negro convencional (Gilaberte & González, 2010; Williams et al., 2009).

Um outro estudo demonstrou que a ingestão de cacau em bebida diminui a sensibilidade da pele humana à radiação UV. O pó de cacau rico em flavonóis contém 10 vezes mais quantidade de catequina e epicatequina em comparação com o cacau sujeito ao processo de produção comum (Heinrich et al., 2006).

Em suma, o consumo de cacau rico em flavonóis revela-se uma boa estratégia para a proteção da pele contra a radiação UV (Heinrich et al., 2006; Williams et al., 2009). No entanto, são necessários mais estudos para avaliar os efeitos a longo prazo (Williams et al., 2009).

2.4.3. Cafeína

O consumo de cafeína através do chá e do café tem demonstrado um efeito protetor contra o aparecimento de cancro de pele induzido pela radiação solar, em modelos animais e em humanos (Conney et al., 2013; Kerzendorfer & O'Driscoll, 2009).

O mecanismo pelo qual a cafeína apresenta um efeito fotoprotetor baseia-se na sua capacidade de induzir a apoptose nos queratinócitos lesados pela radiação UVB (Gilaberte & González, 2010; Kerzendorfer & O'Driscoll, 2009). O efeito da cafeína na estimulação da apoptose induzida pela radiação UVB ocorre por mecanismos dependentes do gene p53 e independentes deste gene (Conney et al., 2013).

Assim, a utilização de cafeína quer topicamente que por via oral promove a apoptose das células irradiadas com raios UVB, o que significa que poderá contribuir para a prevenção da fotocarcinogénese (Conney et al., 2013; Gilaberte & González, 2010).

2.4.4. Inibidores da Ciclooxigenase-2

A exposição à radiação UV estimula a síntese exacerbada da enzima COX-2. Esta por sua vez leva à produção da prostaglandina E₂ (PGE₂), responsável por causar inflamação, proliferação celular e imunossupressão (Camp et al., 2011). É sabido que a enzima COX-2 encontra-se aumentada em diversos tipos de cancro, motivo pelo qual a sua inibição poderá ser uma boa forma de prevenir o aparecimento de alterações que conduzam ao cancro (Camp et al., 2011; Fischer et al., 1999; Gilaberte & González, 2010).

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteróides têm sido estudados quanto à sua capacidade de diminuir o risco de cancro de pele induzido pela radiação UV. Dentro deste grupo de medicamentos, engloba-se o celecoxib, um inibidor específico da COX-2, e a indometacina, um anti-inflamatório não esteróide não específico (Camp et al., 2011; Fischer et al., 1999). Estes medicamentos são utilizados em patologias como a artrite reumatóide, osteoartrite e outras doenças associadas à dor e inflamação (Camp et al., 2011; González et al., 2008).

A capacidade destes dois compostos para bloquear o desenvolvimento de tumor induzido pela radiação UV foi testada em modelos animais. Neste estudo verificou-se

uma redução em mais de 50% no desenvolvimento de tumor em ambos os compostos. Para além disso, o celecoxib e a indometacina revelaram ter a capacidade de bloquear a síntese de prostaglandinas induzidas pela exposição à radiação UV, mas sem efeito sobre a proliferação celular e o edema (Camp et al., 2011; Fischer et al., 1999).

Em estudos mais recentes, a administração oral de celecoxib demonstrou diminuir a inflamação, incluindo o edema, e os danos oxidativos agudos induzidos pela exposição à radiação UV (Gilaberte & González, 2010; González et al., 2008).

O celecoxib, utilizado a nível tópico, revelou igualmente propriedades protetoras, reduzindo a inflamação e a incidência de cancro de pele. No entanto, este não é atualmente utilizado em produtos protetores de aplicação tópica (Gilaberte & González, 2010). Adicionalmente, nenhuma destas moléculas pode ser incluída em produtos cosméticos ou suplemento alimentar, por se tratarem de fármacos.

2.4.5. Ácidos gordos ómega 3

Os ácidos gordos polinsaturados ómega 3 são comumente utilizados na dieta alimentar e são encontrados nos óleos de peixe (S Gonzalez et al., 2011). Os ácidos gordos ómega 3, principalmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) têm-se revelado fortes agentes fotoprotetores, já que uma dieta rica nestes ácidos gordos ómega 3 tem a capacidade de inibir a fotocarcinogénese (Gilaberte & González, 2010; Rhodes et al., 2003).

Estes dois compostos têm mostrado resultados promissores na resposta à queimadura solar, verificando-se uma proteção significativa contra o eritema induzido pela radiação UV em humanos (Rhodes et al., 2003).

Para além disso, são conhecidas as funções anti-inflamatórias e imunomoduladoras dos ácidos gordos ómega 3. A dieta com estes compostos reduz os níveis de PGE₂ induzidos pela radiação UV na pele humana, assim como das interleucinas IL-8 e IL-6, e a expressão da COX-2 (Gilaberte & González, 2010; Rhodes et al., 2003). Estas propriedades permitem que os ácidos gordos ómega 3 sejam compostos com capacidades moduladoras na promoção e progressão do cancro (Rhodes et al., 2003).

A proteção contra a radiação UV feita através da dieta com ácidos gordos ómega 3 é uma área em desenvolvimento. No entanto, os estudos já suportam que a ingestão destes compostos, e principalmente de EPA, protege a pele contra os efeitos nocivos causados pela radiação UV, nomeadamente o aparecimento do eritema solar e o cancro de pele (Rhodes et al., 2003).

2.5. Combinação de agentes fotoprotetores orais

Existem atualmente no mercado vários suplementos com estudos publicados da sua ação ao nível da proteção da pele contra a radiação UV.

2.5.1. Seresis®

Foi realizado um estudo em mulheres saudáveis, com fototipo de pele II, com o objetivo de avaliar o efeito fotoprotetor de um suplemento com Seresis, uma combinação antioxidante contendo os carotenóides betacaroteno e licopeno, a vitamina C e E, o selénio e proantocianidinas, bioflavonóides provenientes da uva. A preparação demonstrou ser segura e poder ser ingerida por longos períodos de tempo (Greul et al., 2002).

Em conclusão deste estudo, esta preparação demonstrou atuar na prevenção do eritema induzido pela radiação UV, quer no atraso do seu desenvolvimento quer na sua intensidade (Greul et al., 2002).

2.5.2. Heliocare®

A Heliocare é uma gama de produtos tópicos e orais que tem como base a proteção da pele contra os danos causados pelo sol e envelhecimento. A gama utiliza o Fernblock®, uma tecnologia patenteada e baseada no extrato de *Polypodium leucotomos* (<http://www.heliocare.net/index.html>).

Dentro desta gama, além dos conhecidos protetores solares com diferentes FPS, existe também a suplementação oral. Como exemplo, tem-se as cápsulas de Heliocare, compostas como base pelo extrato de *P. leucotomos*, mas também por chá

verde e betacaroteno. Um produto mais recente são as cápsulas Heliocare Ultra-D, com a adição de vitamina D, E e C e licopeno ao extrato de *P. leucotomos*. Estes produtos estão indicados como uma fotoimunoproteção diária (<http://www.sweetcare.pt/heliocare-proteccao-solar-capsulas-p-SA0083HE.aspx>).

2.5.3. Nutroxsun®

O Nutroxsun® é uma combinação complexa de compostos polifenólicos específicos, essencialmente um extrato hidroalcoólico de frutos citrinos e folhas de alecrim. Estes foram seleccionados de forma cuidadosa com base nas suas capacidades individuais, e no efeito sinérgico que estes revelaram de forma a obter a melhor fotoproteção (http://www.d-derm.com/wp-content/uploads/2012/12/Brochure_NutroxSun_Presentation_en.pdf; http://www.monteloeder.com/pdf/brochure_nutroxsun.pdf).

Os compostos presentes neste produto atuam a diferentes níveis: 1) possuem atividade antioxidante solúvel em água para eliminar o início da formação das ERO e prevenir o stress oxidativo ao nível do DNA, proteínas e lípidos; 2) apresentam atividade antioxidante solúvel em lípidos inibindo a formação de radicais livres responsáveis pela degradação da membrana das células e logo, inibem a peroxidação lipídica; 3) têm atividade anti-inflamatória, evitando os danos nos tecidos após a exposição à radiação UV (http://www.d-derm.com/wp-content/uploads/2012/12/Brochure_NutroxSun_Presentation_en.pdf; http://www.monteloeder.com/pdf/brochure_nutroxsun.pdf)

Os estudos mostram que o Nutroxsun® apresenta resultados positivos em humanos no que toca à prevenção do aparecimento do eritema solar por longos períodos. Assim, a administração de uma cápsula por dia durante 12 semanas revelou aumentar significativamente a DEM em 34% após 57 dias de tratamento e mais marcante após 84 dias, com um aumento da DEM em 56% (http://www.d-derm.com/wp-content/uploads/2012/12/Brochure_NutroxSun_Presentation_en.pdf).

2.5.4. Sunlover®

Em 2011 surgiu em Portugal a primeira bebida nutri-cosmética, designada Sunlover, que tem como função não só proteger e nutrir a pele mas também favorecer o bronzeado natural (<http://www.drinksunlover.com/o-que-e-sunlover>).

Esta bebida é constituída por (<http://www.drinksunlover.com/o-que-e-sunlover>):

- Betacaroteno, que vai ajudar a reforçar o sistema imunitário e participar em diversos processos de reparação dos tecidos da pele;
- Vitaminas, tais como a vitamina C e vitaminas do complexo B. A vitamina C tem uma forte atividade antioxidante que permite combater os radicais livres induzidos pela radiação UV, contribuindo desta forma para a reparação e regeneração da pele. As vitaminas do complexo B permitem repor os níveis normais destas no organismo, que são rapidamente esgotados em situações de um estilo de vida irregular;
- Selénio, cobre e zinco, que possuem propriedades antioxidantes e vão prevenir danos ao nível da estrutura da pele;
- Ácido Alfaipóico, um preponderante antioxidante, que penetra profundamente na pele e neutraliza as ERO, contribuindo para a prevenção do fotoenvelhecimento.

A ingestão regular de Sunlover revela assim ser uma boa estratégia de proteção da pele, prevenindo o envelhecimento cutâneo causado por diversos fatores externos, como a radiação UV e a poluição.

3. Novas estratégias de fotoproteção

Uma nova estratégia de proteger a pele contra a radiação UV é através da indução da melanogénese. Sabe-se que a principal resposta fisiológica da pele humana à radiação UV é o tão conhecido bronzeado, resultante da estimulação da produção de melanina. Este tem a capacidade de conferir uma pequena proteção contra a radiação UV, no que toca ao aparecimento do eritema e aos danos no DNA induzidos pela exposição à radiação UV (Gilaberte & González, 2010; Passeron, Namiki, Passeron, Le Pape, & Hearing, 2009).

Desta forma, a melanina produzida, e particularmente a eumelanina, vai proteger as células epidérmicas de sofrerem danos por parte da radiação UV através da sua estratégia de posicionamento acima do núcleo de DNA, de forma a reduzir a extensão de danos no mesmo. Para além disso, a eumelanina tem ainda a capacidade de eliminar as ERO que causam danos oxidativos ao nível da pele (Abdel-Malek et al., 2009).

Assim, novas estratégias têm surgido com o objetivo de estimular a produção de melanina e aumentar a proteção da pele contra a radiação UV.

3.1. Forscolina

A forskolina é um diterpeno que tem a capacidade de intervir no sinal da célula que induz a melanogénese, promovendo a pigmentação da pele. Esta substância penetra na célula e ativa a adenilato ciclase, que por sua vez vai estimular a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), envolvida na transdução de sinal de uma célula (Passeron et al., 2009; Scott et al., 2012).

Assim, a forskolina aumenta os níveis intracelulares de AMPc e vai induzir a pigmentação. Deste efeito, resulta uma acumulação de eumelanina na epiderme, com espessamento da mesma, o que origina uma proteção efetiva contra a penetração da radiação UV na pele (Passeron et al., 2009; Scott et al., 2012; Spry et al., 2009).

Estudos recentes demonstram que a aplicação tópica diária de forskolina durante três meses leva a um aumento da DEM e protege contra os danos induzidos pela radiação UV. Dentro destes, destaca-se a proteção dos queratinócitos contra a apoptose induzida pela radiação UV e o aumento dos mecanismos de reparação do DNA, mesmo quando aplicada um pouco antes da exposição à radiação UVB (Passeron et al., 2009; Spry et al., 2009).

A rapidez de ação e eficiência da forskolina para reparar os danos ao nível do DNA sugere uma nova estratégia para prevenir a pele contra a radiação UV, através da utilização desta em formulações de aplicação tópica ou a utilização de agonistas da mesma, antes da exposição à radiação solar (Passeron et al., 2009; Scott et al., 2012).

Uma vez que a forskolina leva a um aumento de AMPc, a utilização tópica de agentes que tenham o mesmo efeito pode levar à proteção da pele, nomeadamente à remoção de danos no DNA induzidos pela radiação. Assim, a aplicação tópica de

inibidores das fosfodiesterases, enzimas que têm a capacidade de hidrolisar o AMPc, demonstram uma atividade similar à forskolina, aumentando os níveis intracelulares de AMPc (Scott et al., 2012).

Esta nova estratégia de fotoproteção tem sido igualmente estudada em indivíduos com deficiência ou ausência de produção de melanina, como é o caso do albinismo. Isto poderá ter elevado significado clínico, já que estes indivíduos são mais sensíveis à radiação UV, no entanto, mais estudos são necessários para avaliar a segurança da utilização destes agentes nestas circunstâncias (Scott et al., 2012).

3.2. Hormona estimulante de melanócitos alfa e análogos

Os principais reguladores da pigmentação humana são as melanocortinas hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH) e hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (Abdel-Malek et al., 2009). Estas melanocortinas ligam-se ao recetor da melanocortina 1 (MC1R), um recetor envolvido na pigmentação, no bronzamento e na susceptibilidade para o cancro de pele (D'Orazio, Jarrett, Amaro-Ortiz, & Scott, 2013). Este é encontrado à superfície dos melanócitos e vai permitir a ligação da α -MSH, o que desencadeia um sinal que leva ao aumento do AMPc que conduz ao aumento dos níveis ou activação de enzimas envolvidas na melanogénese desencadeando a produção de melanina (Abdel-Malek et al., 2009; D'Orazio et al., 2013). Uma perda de atividade neste receptor está associada a uma redução da quantidade de melanina formada (Abdel-Malek et al., 2009).

Recentemente, os estudos indicam que a α -MSH e os seus análogos, para além de estimular a melanogénese, têm a capacidade de reduzir a inflamação e os danos oxidativos ao nível do DNA induzidos pela radiação UV, através da inibição da formação do radical peróxido de hidrogénio e do aumento da reparação dos fotoprodutos do DNA (Abdel-Malek et al., 2009; Song et al., 2009).

O tratamento com α -MSH antes da exposição à radiação UV demonstrou eliminar a inibição da catalase por parte da radiação UV e permitir parcialmente recuperar os níveis desta proteína nos melanócitos irradiados. Demonstrou igualmente aumentar os níveis de ferritina, capaz de captar o ferro que, como abordado anteriormente, tem um papel importante na formação de ERO. Este efeito permite assim reduzir o stress

oxidativo causado ao nível das células, contribuindo para uma diminuição da formação do melanoma (Song et al., 2009).

Devido ao efeito protetor demonstrado pelas melanocortinas, o interesse em desenvolver análogos das mesmas é cada vez maior. O objetivo passa então por sintetizar pequenos péptidos análogos à α -MSH e testar a sua capacidade de ativar o MC1R, de reduzir os danos no DNA induzidos pela radiação UV e de penetrar na pele, de forma a poderem ser aplicados a nível tópico (Abdel-Malek et al., 2009). A capacidade que os péptidos análogos têm para penetrar na pele e ativar a expressão do MC1R permite acreditar no desenvolvimento de uma formulação tópica contendo estes análogos, de forma a proteger a pele contra a carcinogénese induzida pela radiação UV (Abdel-Malek et al., 2009). Três fragmentos análogos à α -MSH, melanotan I, II e III, mostraram in vitro a capacidade agonista para com o MC1R e na estimulação da melanogénese (Gilaberte & González, 2010).

O análogo mais estudado é o melanotan I, designado por NDP-MSH, que apresenta um efeito mais potente e prolongado que a α -MSH (Abdel-Malek et al., 2009; Amini, Viera, Valins, & Berman, 2010). Os efeitos in vivo demonstrados por este análogo revelam a sua capacidade para reduzir os fotoprodutos do DNA induzidos pela radiação UV. No entanto, o melanotan I apresenta como desvantagem ser demasiado grande para aplicação tópica e não ser específico para o MC1R (Abdel-Malek et al., 2009). O melanotan I encontra-se em ensaios clínicos de fase III na Europa e Estados Unidos, com o nome genérico de afamelanotide, como um fármaco fotoprotetor indicado em casos de doenças de pele, como o vitiligo, a protoporfiria eritropoiética, cujo principal sintoma é a hipersensibilidade da pele à exposição solar, e a erupção à luz polimórfica (Fabrikant, Toulouei, & Brown, 2013; Gilaberte & González, 2010). Atualmente, a afamelanotide encontra-se no mercado de Itália e Suíça para pacientes com protoporfiria eritropoiética (Fabrikant et al., 2013).

Em suma, a α -MSH apresenta um papel importante na proteção da pele contra a radiação UV, assim como os seus análogos (Abdel-Malek et al., 2009; Song et al., 2009). É necessário continuar a investigar o seu potencial de uso de forma a contribuir para novas estratégias de prevenção de danos malignos na pele, nomeadamente cancro, decorrentes da exposição à radiação UV.

4. Fotoproteção contra a radiação Infravermelha

A radiação infravermelha (IV) divide-se em IVA (760-1440nm), IVB (1440-3000nm) e em IVC (3000nm-1mm) (Cho et al., 2009; Schroeder, Calles, & Krutmann, 2009). A radiação IVB e IVC não têm a capacidade de penetrar profundamente na pele, enquanto a radiação IVA, que representa a maioria da radiação IV que atinge a pele, tem a capacidade de atingir a derme e uma pequena porção desta pode atingir os tecidos subcutâneos (Dupont et al., 2013; Schroeder et al., 2009).

Dada a elevada porção de radiação IV que atinge a pele humana, é de esperar que esta radiação apresente efeitos biológicos marcados na pele humana (Cho et al., 2009).

O calor é uma forma de energia que pode ser transmitida através da radiação IV. Deste efeito, resulta um aumento da temperatura da pele humana, que pode subir a mais de 40°C sob ação direta da radiação IV, sendo depois esta convertida em calor. Os estudos revelam que a exposição crónica da pele humana ao calor pode levar a alterações da mesma, como é o caso do eritema ab igne, causado por uma exposição excessiva ao calor, que poderá posteriormente evoluir para uma forma mais grave (Cho et al., 2009; Schroeder et al., 2009).

A radiação IVA, que penetra profundamente as camadas da pele, não provoca um aumento significativo da temperatura da pele. Por outro lado, a radiação IVB e IVC permanecem ao nível das camadas da epiderme e têm uma elevada capacidade de aumentar a temperatura da pele (Cho et al., 2009; Dupont et al., 2013).

Para avaliar a incidência da radiação IV e do calor na pele humana e a intensidade dos efeitos causados, foi sugerido um método de medição, designado de Dose Mínima de Calor. Esta é definida como a quantidade de radiação IV que é necessária atingir a pele humana para ocorrer um aumento de temperatura até esta estabilizar (Cho et al., 2009). No entanto, este método tem criado alguma controvérsia já que, e como referido, a radiação que provoca mais danos é a IVA e esta não leva a um aumento de temperatura significativo (Gilaberte & González, 2010).

Foi sugerido que uma das respostas da pele à radiação IVA envolve a mitocôndria e o citocromo C oxidase (CcO) como potencial cromóforo. Assim, a interação

da radiação IVA com o CcO pode levar a uma perturbação na cadeia de transporte de electrões mitocondriais, resultando num aumento da formação de ERO (Dupont et al., 2013). A perturbação ao nível da mitocôndria vai levar a um recuo na transmissão mitocondrial para o núcleo das células, responsável por comandar a expressão de determinados genes nucleares (Dupont et al., 2013). Assim, a ação da radiação IVA leva a um aumento da atividade da enzima responsável pela degradação do colagénio, a metaloproteinase-1 (MMP1), que leva a uma perturbação da matriz extracelular dérmica, provocando uma diminuição da expressão de procologénio do tipo I, o que vai contribuir para o envelhecimento cutâneo (Cho et al., 2009; Dupont et al., 2013).

A exposição à radiação IV ou ao calor induz ainda a angiogénese e a infiltração celular inflamatória (Cho et al., 2009; Gilaberte & González, 2010). Um choque térmico agudo na pele humana estimula a formação de novos vasos sanguíneos, leva a uma infiltração de células inflamatórias e causa danos oxidativos ao nível do DNA (Cho et al., 2009; Schroeder et al., 2009).

Estudos mais recentes revelam que a radiação IVA interfere com as vias da apoptose, envolvidas na reparação dos danos no DNA, o que poderá indicar um potencial carcinogénico para a radiação IVA. No entanto, são necessários mais estudos para suportar esta hipótese da radiação IVA na fotocarcinogénese (Schroeder et al., 2009).

Baseado nos efeitos que a radiação IV e o calor provocam no organismo, conduzindo principalmente ao envelhecimento cutâneo, deve existir uma fotoproteção completa da pele humana, que deverá igualmente incluir proteção contra a radiação IV, e principalmente os raios IVA (Cho et al., 2009; Schroeder et al., 2009).

Assim, nos protetores solares que protegem contra a radiação UV, devem ser desenvolvidas novas estratégias para bloquear os efeitos de envelhecimento cutâneo induzidos pela radiação IV e pelo calor (Cho et al., 2009).

Atualmente, não existem filtros físicos ou químicos específicos contra a radiação IVA. No entanto, tem sido investigado a possibilidade de alguns filtros contra a radiação UV terem algum efeito contra a radiação IV (Schroeder et al., 2009).

Como alternativa, a fotoproteção contra a radiação IV poderá ser feita com compostos antioxidantes cujo alvo seja a mitocôndria. Como exemplo, tem-se a EGCG, anteriormente abordada, e a mitoquinona, conhecida como MitoQ, um derivado da

coenzima Q. A aplicação tópica destes antioxidantes na pele humana antes da exposição à radiação revela atenuar os efeitos causados pela radiação IV (Schroeder et al., 2009).

Conclusão

Ao longo dos anos tem-se verificado uma evolução na pesquisa e estudos relacionados com a fotoproteção, considerada um elemento profilático e terapêutico essencial (González et al., 2008).

A radiação UV tem sido cada vez mais associada a um conjunto de efeitos negativos na saúde humana (Wang et al., 2010). O excesso desta causa danos ao nível dos olhos e da pele, induzindo o envelhecimento cutâneo e o cancro de pele.

Nesta dissertação foram abordados diversos métodos de fotoproteção. A utilização de barreiras físicas como a roupa adequada e óculos de sol revela ser uma boa estratégia para proteger a pele e os olhos, respetivamente. Os protetores solares, a forma de proteção da pele mais comumente usada pela população, têm sofrido atualizações com o objetivo de aumentar a sua segurança e eficácia. A introdução de filtros solares que atuam na gama UVA e UVB apresenta resultados promissores na prevenção dos danos causados pela radiação. Para além disso, a utilização dos filtros solares através de determinados sistemas de veiculação demonstra resultados positivos na sua estabilidade e eficácia.

As intensas pesquisas nesta área revelam que novas substâncias, principalmente com atividade antioxidante, previnem e apaziguam os efeitos malignos causados pela radiação UV. Muitos destes compostos já se encontram atualmente nas formulações dos protetores solares, mas muitos deles exibem efeitos satisfatórios a fim de serem incluídos nas novas formulações.

Os últimos desenvolvimentos na fotoproteção têm-se focado em investigar formas de proteger a pele humana através da administração oral de compostos com propriedades fotoprotetoras, em complementaridade à aplicação de protetor solar.

A função destes fotoprotetores orais passa por reforçar as defesas endógenas do organismo contra as espécies oxidativas, a inflamação e a imunossupressão. Muitos destes compostos podem ser obtidos através da alimentação, embora cada vez mais surjam os suplementos, constituídos por vários compostos com propriedades fotoprotetoras e que irão ajudar a proteger a pele. No entanto, são necessários mais estudos para validar os efeitos terapêuticos e preventivos destes produtos.

Outra estratégia de fotoproteção baseia-se na indução da melanogénese, ou seja, na estimulação da produção de melanina para obter uma proteção da pele contra a radiação UV. Os estudos realizados até à data apresentam resultados bastante satisfatórios para a utilização de substâncias que estimulem a produção de melanina na proteção da pele contra a radiação UV. Apesar de em algumas regiões existirem compostos comercializados para este efeito, é necessário aprofundar os estudos e avaliar a eficácia e segurança destes compostos.

Uma vez que a radiação IV é a radiação que atinge a superfície da terra em maior quantidade, surgiu a necessidade de investigar os efeitos que esta causa ao nível da pele humana. Verificou-se que é importante proteger a pele contra esta radiação, pelo que os estudos devem continuar a procurar substâncias que atuem contra esta radiação.

Em suma, a pele humana tem a possibilidade de se proteger contra a radiação solar de diversas formas. É fundamental existir uma complementaridade entre a utilização de vestuário adequado, um protetor solar e um fotoprotetor oral.

Por isso, os estudos nesta área devem persistir na pesquisa e desenvolvimento de novas estratégias, fundamentais para garantir a proteção adequada da pele e prevenir o aparecimento dos efeitos indesejáveis causados pela radiação solar.

Bibliografia

- Abdel-Malek, Z. A., Ruwe, A., Kavanagh-Starner, R., Kadekaro, A. L., Swope, V., Haskell-Luevano, C., ... Knittel, J. J. (2009). Alpha-MSH tripeptide analogs activate the melanocortin 1 receptor and reduce UV-induced DNA damage in human melanocytes. *Pigment cell & melanoma research*, 22(5), 635–44.
- Abu-Yousif, A., Smith, K., Getsios, S., Green, K. J., Dross, R. T. Van, & Pelling, J. C. (2008). Enhancement of UVB-induced apoptosis by apigenin in human keratinocytes and organotypic keratinocyte cultures. *Cancer research*.
- Afaq, F., Saleem, M., Krueger, C. G., Reed, J. D., & Mukhtar, H. (2005). Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *International journal of cancer*, 113(3), 423–33.
- Aguilera, P., Carrera, C., Puig-Butlle, J. A., Badenas, C., Lecha, M., González, S., Puig, S. (2013). Benefits of oral Polypodium Leucotomos extract in MM high-risk patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 27(9), 1095–100.
- Allemann, I., & Baumann, L. (2008). Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Therapy Letter*.
- Amini, S., Viera, M., Valins, W., & Berman, B. (2010). Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*.
- Arad, S., Konnikov, N., Goukassian, D. A., & Gilchrist, B. A. (2006). T-oligos augment UV-induced protective responses in human skin. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(11), 1895–7.
- Arad, S., Zattra, E., Hebert, J., Epstein, E. H., Goukassian, D. A., & Gilchrist, B. A. (2008). Topical thymidine dinucleotide treatment reduces development of ultraviolet-induced basal cell carcinoma in Ptch-1+/- mice. *The American journal of pathology*, 172(5), 1248–55.
- Baliga, M. S., Wang, H., Zhuo, P., Schwartz, J. L., & Diamond, A. M. (2007). Selenium and GPx-1 overexpression protect mammalian cells against UV-induced DNA damage. *Biological trace element research*, 115(3), 227–42.
- Balogh, T. S., Velasco, M. V. R., Pedriali, C. A., Kaneko, T. M., & Baby, A. R. (2011). Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), 732–742.
- Barata, E. (2002). *Cosméticos: arte e ciência*. (LIDEL, Ed.) (pp. 96–108).
- Barel, A., Paye, M., & Maibach, H. (2009). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. (Informa healthcare, Ed.) (Third Edit., pp. 311–329).
- Barresi, C., Stremnitzer, C., Mlitz, V., Kezic, S., Kammeyer, A., Ghannadan, M., Eckhart, L. (2011). Increased sensitivity of histidinemic mice to UVB radiation suggests a

- crucial role of endogenous urocanic acid in photoprotection. *The Journal of investigative dermatology*, 131(1), 188–94.
- Béani, J. C. (2001). Enhancement of endogenous antioxidant defenses: a promising strategy for prevention of skin cancers. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 185(8), 1507–25; discussion 1526–7.
- Beissert, S., & Loser, K. (2008). Molecular and Cellular Mechanisms of Photocarcinogenesis. *Photochemistry and photobiology*, 84(1), 29–34.
- Berardesca, E., Bertona, M., Altabas, K., Altabas, V., & Emanuele, E. (2012). Reduced ultraviolet-induced DNA damage and apoptosis in human skin with topical application of a photolyase-containing DNA repair enzyme cream: clues to skin cancer prevention. *Molecular medicine reports*, 5(2), 570–4.
- Bissett, D. L., & McBride, J. F. (1996). Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(4), 546–9.
- Bose, S., Du, Y., Takhistov, P., & Michniak-Kohn, B. (2013). Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems. *International journal of Pharmaceutics*.
- Brenner, M., & Hearing, V. J. (2008). The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochemistry and photobiology*, 84(3), 539–49.
- Camp, W. L., Turnham, J. W., Athar, M., & Elmets, C. A. (2011). New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 30(1), 6–13.
- Cassidy, P. B., Fain, H. D., Cassidy, J. P., Tran, S. M., Moos, P. J., Boucher, K. M., Leachman, S. A. (2013). Selenium for the prevention of cutaneous melanoma. *Nutrients*, 5(3), 725–49.
- Cho, S., Shin, M. H., Kim, Y. K., Seo, J.-E., Lee, Y. M., Park, C.-H., & Chung, J. H. (2009). Effects of infrared radiation and heat on human skin aging in vivo. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 14(1), 15–9.
- Chorilli, M., Udo, M., Cavallini, M., & Leornadi, G. (2006). Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS®. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 237–246.
- Conney, A. H., Lu, Y.-P., Lou, Y.-R., Kawasumi, M., & Nghiem, P. (2013). Mechanisms of Caffeine-Induced Inhibition of UVB Carcinogenesis. *Frontiers in oncology*, 3, 144.
- Costin, G.-E., & Hearing, V. J. (2007). Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(4), 976–94.
- D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*.

- Dupont, E., Gomez, J., & Bilodeau, D. (2013). Beyond UV radiation: A skin under challenge. *International journal of Cosmetic Science*.
- Eberlein-König, B., Placzek, M., & Przybilla, B. (1998). Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(1), 45–8.
- Emanuele, E., Altabas, V., Altabas, K., & Berardesca, E. (2013). Topical application of preparations containing DNA repair enzymes prevents ultraviolet-induced telomere shortening and c-FOS proto-oncogene hyperexpression in human skin: an experimental pilot study. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(9), 1017–21.
- Fabrikant, J., Toulouei, K., & Brown, S. M. (2013). A review and update on melanocyte stimulating hormone therapy: afamelanotide. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(7), 775–9.
- Fischer, S. M., Lo, H. H., Gordon, G. B., Seibert, K., Kelloff, G., Lubet, R. A., & Conti, C. J. (1999). Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, and indomethacin against ultraviolet light-induced skin carcinogenesis. *Molecular carcinogenesis*, 25(4), 231–40.
- Fitzpatrick, T. (1975). Soleil et peau. *Journal de Médecine Esthétique*, 33–34.
- Food and Drug Administration. (2013). Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use.
- Gálvez, M. De. (2010). Antioxidantes en fotoprotección, ¿ realmente funcionan? *Actas Dermo-Sifiliográficas*.
- Gambichler, T., Laperre, J., & Hoffmann, K. (2006). The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 20(2), 125–30.
- Gibbs, N., & Norval, M. (2011). Urocanic Acid in the Skin: A Mixed Blessing? *Journal of Investigative Dermatology*.
- Gilaberte, Y., & González, S. (2010). Update on photoprotection. *Actas dermo-sifiliográficas*, 101(8), 659–72.
- Gilchrest, B. A., Park, H. Y., Eller, M. S., & Yaar, M. (1996). Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochemistry and photobiology*, 63(1), 1–10.
- Gonzalez, S, Gilaberte, Y., Philips, N., & Juarranz, A. (2011). Current Trends in Photoprotection-A New Generation of Oral Photoprotectors. *Open Dermatology Journal*.
- González, S., Fernández-Lorente, M., & Gilaberte, Y. (2008). The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology*.
- Gonzalez, Salvador, Gilaberte, Y., Philips, N., & Juarranz, A. (2011). Fernblock, a nutraceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. *International journal of molecular sciences*, 12(12), 8466–75.

- Greul, A.-K., Grundmann, J.-U., Heinrich, F., Pfitzner, I., Bernhardt, J., Ambach, A., Gollnick, H. (2002). Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin pharmacology and applied skin physiology*, 15(5), 307–15.
- Hampton, T. (2007). Broccoli extract may help reduce UV skin damage. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 298(23), 2731.
- Heinrich, U., Neukam, K., Tronnier, H., Sies, H., & Stahl, W. (2006). Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *The Journal of nutrition*, 136(6), 1565–9.
- http://www.d-derm.com/wp-content/uploads/2012/12/Brochure_NutroxSun_Presentation_en.pdf. (2012). Acedido em 16 de Novembro de 2013.
- <http://www.drinksunlover.com/o-que-e-sunlover>. Acedido em 5 de Janeiro de 2014.
- <http://www.eucerin.com/skin-expertise/about-the-skin/sunlight-and-sun-protection/skin-s-intrinsic-photoprotection/?L=rqtydrjevyhsx>. (2009). Acedido a 5 de Maio de 2013.
- <http://www.heliocare.net/index.html>. (2013). Acedido em 9 de Novembro de 2013.
- http://www.monteloeder.com/pdf/brochure_nutroxsun.pdf. Acedido em 16 de Novembro de 2013.
- <http://www.sweetcare.pt/heliocare-proteccao-solar-capsulas-p-SA0083HE.aspx>. Acedido em 9 de Novembro de 2013.
- Hwang, I. K., Yoo, K.-Y., Kim, D. W., Jeong, S. J., Won, C.-K., Moon, W.-K., Kim, D.-W. (2006). An extract of Polygonum multiflorum protects against free radical damage induced by ultraviolet B irradiation of the skin. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*, 39(9), 1181–8.
- Juez, J., & Gimier, L. (1995). Ciencia cosmética: bases fisiológicas y criterios prácticos, 191–199, 205–210.
- Kar, H. K. (2002). Efficacy of beta-carotene topical application in melasma: an open clinical trial. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 68(6), 320–2.
- Kerzendorfer, C., & O'Driscoll, M. (2009). UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *The Journal of investigative dermatology*, 129(7), 1611–3.
- Kitazawa, M., Iwasaki, K., & Sakamoto, K. (2006). Iron chelators may help prevent photoaging. *Journal of cosmetic dermatology*, 5(3), 210–7.
- Krinsky, N. I., & Johnson, E. J. (2005). Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Molecular aspects of medicine*, 26(6), 459–516.

- Latha, M. S., Martis, J., Shobha, V., Sham Shinde, R., Bangera, S., Krishnankutty, B., Naveen Kumar, B. R. (2013). Sunscreening agents: a review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 6(1), 16–26.
- Levy, S. (2012). Sunscreens and photoprotection.
- Lin, J. Y., & Fisher, D. E. (2007). Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, 445(7130), 843–50.
- Lin, J.-Y., Selim, M. A., Shea, C. R., Grichnik, J. M., Omar, M. M., Monteiro-Riviere, N. A., & Pinnell, S. R. (2003). UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(6), 866–74.
- Liu, Z., Fluhr, J. W., Song, S. P., Sun, Z., Wang, H., Shi, Y. J., Man, M.-Q. (2010). Sun-induced changes in stratum corneum function are gender and dose dependent in a Chinese population. *Skin pharmacology and physiology*, 23(6), 313–9.
- Lu, Y.-P., Lou, Y.-R., Xie, J.-G., Peng, Q.-Y., Zhou, S., Lin, Y., Conney, A. H. (2007). Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*, 28(1), 199–206.
- Malina, L. (2003). Urocanic acid and its role in the photoimmunomodulation process. *Casopis lékařů českých*, 142(8), 470–3.
- Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., & Tuñón, M. J. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*.
- Meeran, S. M., Akhtar, S., & Katiyar, S. K. (2009). Inhibition of UVB-induced skin tumor development by drinking green tea polyphenols is mediated through DNA repair and subsequent inhibition of inflammation. *The Journal of investigative dermatology*, 129(5), 1258–70.
- Mitsui, T. (1998). *New Cosmetic Science*. (Elsevier, Ed.) (pp. 32–38).
- Miyamura, Y., Coelho, S. G., Wolber, R., Miller, S. A., Wakamatsu, K., Zmudzka, B. Z., Hearing, V. J. (2007). Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment cell research / sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society*, 20(1), 2–13.
- Mucha, P., Budzisz, E., & Rotsztein, H. (2013). The inhibitory effects of polyphenols on skin UV immunosuppression. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, 67, 358–62.
- Nichols, J. A., & Katiyar, S. K. (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archives of dermatological research*, 302(2), 71–83.
- OSE, M. (2013). Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens.

- Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (2009). Regulamento (CE) N° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. *Jornal Oficial da União Europeia*.
- Passeron, T., Namiki, T., Passeron, H. J., Le Pape, E., & Hearing, V. J. (2009). Forskolin protects keratinocytes from UVB-induced apoptosis and increases DNA repair independent of its effects on melanogenesis. *The Journal of investigative dermatology*, 129(1), 162–6.
- Pouillot, A., Polla, L., Tacchini, P., Neequaye, A., Polla, A., & Polla, B. (2011). Natural antioxidants and their effects on the skin. In Nava Dayan and Lambros Kromidas (Ed.), *Formulating, Packaging and Marketing of Natural Cosmetic Products* (First Edit.). John Wiley & Sons, Inc.
- Prista, L., & Baía, M. (1992). *Dermofarmácia e cosmética*. (ANF, Ed.) (Vol. I, pp. 239–253). Porto.
- Rai, R., Shanmuga, S. C., & Srinivas, C. (2012). Update on photoprotection. *Indian journal of dermatology*, 57(5), 335–42.
- Rastogi, R., Kumar, A., Tyagi, M., & Sinha, R. (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of nucleic acids*.
- Reyes, E., & Vitale, M. (2013). Avances en fotoprotección. Mecanismos moleculares implicados. *Piel*.
- Rhodes, L. E., Shahbakhti, H., Azurdia, R. M., Moison, R. M. W., Steenwinkel, M., Homburg, M. I., ... Vink, A. (2003). Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis*, 24(5), 919–925.
- Rockel, N., Esser, C., Grether-Beck, S., Warskulat, U., Flögel, U., Schwarz, A., ... Krutmann, J. (2007). The osmolyte taurine protects against ultraviolet B radiation-induced immunosuppression. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 179(6), 3604–12.
- Rodríguez-Yanes, E., Juarranz, Á., Cuevas, J., Gonzalez, S., & Mallol, J. (2012). *Polypodium leucotomos* decreases UV-induced epidermal cell proliferation and enhances p53 expression and plasma antioxidant capacity in hairless mice. *Experimental dermatology*, 21(8), 638–40.
- Saija, A., Tomaino, A., Trombetta, D., De Pasquale, A., Uccella, N., Barbuzzi, T., Bonina, F. (2000). In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *International journal of pharmaceutics*, 199(1), 39–47.
- Salvador, A., & Chisvert, A. (2011). *Analysis of Cosmetic Products*.
- Schroeder, P., Calles, C., & Krutmann, J. (2009). Prevention of infrared-A radiation mediated detrimental effects in human skin. *Skin Therapy Letter*.
- Scott, T. L., Christian, P. A., Kesler, M. V, Donohue, K. M., Shelton, B., Wakamatsu, K., D'Orazio, J. (2012). Pigment-independent cAMP-mediated epidermal thickening

- protects against cutaneous UV injury by keratinocyte proliferation. *Experimental dermatology*, 21(10), 771–7.
- Shai, A., Maibach, H., & Baran, R. (2009). *Handbook of Cosmetic Skin Care*. (Informa Healthcare, Ed.) (Second Edi.). United Kingdom.
- Smijs, T., & Pavel, S. (2011). Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnology, Science and Applications*.
- Song, X., Mosby, N., Yang, J., Xu, A., Abdel-Malek, Z., & Kadekaro, A. L. (2009). Alpha-MSH activates immediate defense responses to UV-induced oxidative stress in human melanocytes. *Pigment cell & melanoma research*, 22(6), 809–18.
- Spry, M. L., Vanover, J. C., Scott, T., Abona-Ama, O., Wakamatsu, K., Ito, S., & D'Orazio, J. A. (2009). Prolonged treatment of fair-skinned mice with topical forskolin causes persistent tanning and UV protection. *Pigment cell & melanoma research*, 22(2), 219–29.
- Stahl, W., & Sies, H. (2005). Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochimica et biophysica acta*, 1740(2), 101–7.
- Stahl, W., & Sies, H. (2007). Carotenoids and flavonoids contribute to nutritional protection against skin damage from sunlight. *Molecular biotechnology*, 37(1), 26–30.
- Stahl, W., & Sies, H. (2012a). β -Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *The American journal of clinical nutrition*.
- Stahl, W., & Sies, H. (2012b). Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. *Molecular nutrition & food research*, 56(2), 287–95.
- Stanojević, M., Stanojević, Z., Jovanović, D., & Stojiljković, M. (2004). Ultraviolet radiation and melanogenesis.
- Steenvoorden, D. P., & van Henegouwen, G. M. (1997). The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 41(1-2), 1–10.
- Svobodova, A., Walterova, D., & Vostalova, J. (2006). Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 150(1), 25–38.
- Syed, D. N., Malik, A., Hadi, N., Sarfaraz, S., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2007). Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochemistry and photobiology*, 82(2), 398–405.
- The Comission of the European Communities. (2006). COMMISSION RECOMMENDATION of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. *Official Journal of the European Union*, 39–43.

- Vaid, M., & Katiyar, S. (2010). Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)(Review). *International journal of oncology*, 36(5).
- Walters, K., & Roberts, M. (2008). *Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: Therapeutic and novel approaches*. (Informa healthcare, Ed.) (pp. 373–382, 419–432). New York.
- Wang, S. Q., Balagula, Y., & Osterwalder, U. (2010). Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatologic therapy*, 23(1), 31–47.
- Weeks, B. S., Hanna, M. S., & Cooperstein, D. (2012). Dietary selenium and selenoprotein function. *Medical Science Monitor*, 18(8), RA127–RA132.
- Wei, H., Saladi, R., Lu, Y., & Wang, Y. (2003). Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *The Journal of Nutrition*.
- Widyarini, S. (2006). Protective effect of the isoflavone equol against DNA damage induced by ultraviolet radiation to hairless mouse skin. *Journal of Veterinary Science*, 7(3), 217.
- Williams, S., Tamburic, S., & Lally, C. (2009). Eating chocolate can significantly protect the skin from UV light. *Journal of cosmetic dermatology*, 8(3), 169–73.
- Yusuf, N., Irby, C., Katiyar, S. K., & Elmetts, C. A. (2007). Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 23(1), 48–56.