



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCAS PORTILHO GERALDO

AVALIAÇÃO DO FPS E PROTEÇÃO UVA DE DIFERENTES TIPOS DE
FOTOPROTETORES E SUA CORRELAÇÃO COM A QUANTIDADE REAL
APLICADA PELOS CONSUMIDORES

*EVALUATION OF SPF AND UVA PROTECTION OF DIFFERENT SUNSCREEN
TYPES AND THE CORRELATION WITH THE AMOUNT APPLIED BY
CONSUMERS*

CAMPINAS

2019

LUCAS PORTILHO GERALDO

AVALIAÇÃO DO FPS E PROTEÇÃO UVA DE DIFERENTES TIPOS DE
FOTOPROTETORES E SUA CORRELAÇÃO COM A QUANTIDADE REAL
APLICADA PELOS CONSUMIDORES

*EVALUATION OF SPF AND UVA PROTECTION OF DIFFERENT SUNSCREEN
TYPES AND THE CORRELATION WITH THE AMOUNT APPLIED BY
CONSUMERS*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências na área de concentração de Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF^a. DRA. GISLAINE RICCI LEONARDI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELO ALUNO LUCAS PORTILHO GERALDO, E ORIENTADO PELA PROF^a. DRA.
GISLAINE RICCI LEONARDI.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G311a Geraldo, Lucas Portilho, 1977-
Avaliação do FPS e proteção UVA de diferentes tipos de fotoprotetores e sua correlação com a quantidade real aplicada pelos consumidores / Lucas Portilho Geraldo. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Gislaine Ricci Leonardi.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fotoproteção. 2. Protetores solares. 3. Fator de proteção solar. 4. Neoplasias cutâneas. I. Gislaine Ricci Leonardi, 1970-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of SPF and UVA protection of different sunscreen types and the correlation with the amount applied by consumers

Palavras-chave em inglês:

Sunprotection
Sunscreening agents
Sun protection factor
Skin neoplasms

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Gislaine Ricci Leonardi [Orientador]
João Ernesto de Carvalho
Ediléia Bagatin

Data de defesa: 15-01-2019

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-9399-1664>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7143481669650943>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUCAS PORTILHO GERALDO

ORIENTADOR: PROF^a. DRA. GISLAINE RICCI LEONARDI

MEMBROS:

1. PROF^a. DRA. GISLAINE RICCI LEONARDI (PRESIDENTE DA BANCA)

2. PROF. DR. JOÃO ERNESTO DE CARVALHO

3. PROF^a. DRA. EDILÉIA BAGATIN

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 15/01/2019

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha querida esposa Ana Livia Martins Portilho que, com toda paciência e carinho, me deu suporte e força para finalizar o trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a minha Orientadora Profa. Dra. Gislaine Ricci Leonardi pela confiança desde o início e por todo o conhecimento compartilhado.

A Leonardo de Campos Sia por todo auxílio na realização desse trabalho.

A Atílio Montagnini Neto, Leonardo Carreira e Rodrigo Raíza pelo apoio em minhas ausências na empresa.

A Cassiano Escudeiro pela parceria e realização dos estudos *in vivo* e *in vitro*.

RESUMO

Os efeitos nocivos da exposição à radiação solar na pele humana são bem conhecidos. Efeitos crônicos incluem fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese. **Objetivos:** avaliar a correlação entre a quantidade real de fotoprotetores aplicada pelos consumidores e os valores de FPS *in vivo* e proteção UVA *in vitro* de diferentes tipos de formulações de fotoprotetores no mercado brasileiro. **Métodos:** foram realizados dois trabalhos: primeiro, revisão sobre a quantidade de fotoprotetor aplicada e o impacto na pele dos consumidores. O segundo trabalho foi feito em duas etapas. Na primeira etapa foram selecionados 6 tipos de fotoprotetores faciais disponíveis no mercado, creme compacto FPS 30, bastão FPS 45, pó compacto FPS 30, mousse FPS 30, fluido FPS 35 e loção FPS 30 com o propósito de determinar a área do rosto em cm² de 101 voluntárias e a avaliação da massa de protetor solar utilizada. Na segunda etapa, foram realizadas avaliações de FPS *in vivo* e proteção UVA *in vitro* utilizando as quantidades reais aplicadas pelas voluntárias através de metodologias globalmente utilizadas, que recomendam a aplicação de 2mg/cm² de produto no momento do teste. **Resultados:** os consumidores não aplicaram a mesma quantidade de produto determinada no teste de eficácia. A quantidade aplicada está diretamente relacionada com o tipo de fotoprotetor utilizado. Os valores de fator de proteção contra raios UVB e UVA foram significativamente menores em todos os produtos testados quando comparados com os valores descritos dos rótulos dos produtos. **Conclusão:** o estudo concluiu que a aplicação de fotoprotetores faciais pelos consumidores é abaixo da recomendada de 2mg/cm². O tipo de fotoprotetor está diretamente relacionado com a quantidade aplicada. Concluímos que a proteção contra os raios UVB e UVA é inferior àquela indicada na rotulagem. A quantidade de fotoprotetor utilizada nas metodologias atuais não representa a quantidade real utilizada pelos consumidores. A falsa sensação de proteção proporcionada por alguns protetores solares é um risco para a saúde da população, tendo em vista que nenhum deles alcança a proteção indicada na rotulagem. O estudo comprovou que dependendo do tipo de fotoprotetor, grandes quantidades de radiação entram em contato com a pele.

Palavras-chave: fotoproteção, proteção solar, filtro solar, fotoprotetor, quantidade, FPS, câncer de pele, melanoma

ABSTRACT

The harmful effects of solar radiation exposure on human skin are well known. Chronic effects include photoaging and photocarcinogenesis. **Objectives:** to evaluate the correlation between the real amount of sunscreen applied by consumers and also to evaluate the real SPF and UVA protection factor *in vivo* and *in vitro* of different types of sunscreens from Brazilian market. **Methods:** two studies were performed: first, a review about the amount of sunscreen applied by consumers and its relation on skin cancer development. The second study was divided in two phases. Phase one evaluated the face area of 101 volunteers and also the amount applied of 6 types of different sunscreens, facial compact cream SPF 30, facial stick SPF 45, facial powder SPF 30, facial tinted mousse SPF 30, facial fluid SPF 35 and facial lotion SPF 30. In phase two, after determined the face area and the real amount applied, we evaluated the real SPF and UVA protection trough globally validated methodologies, which indicates the amount quantity of 2mg/cm² during the test. **Results:** Consumers do not apply the same amount of sunscreen recommended in the SPF and UVA methodologies during the efficacy test. The amount applied is directly related with the type of sunscreen. The SPF and UVA protection values were inferior in all products when compared to the SPF described in the label. **Conclusions:** Application of sunscreen by the consumers was inferior compared with recommended amount, which is 2mg/cm². The sunscreen type was associated with the amount applied. We concluded that the sun protection provided against UVB and UVA radiation was inferior compared to the values described in the label. The amount of sunscreens used in the current methodologies do not represent the real amount applied by consumers. The false sense of protection provided by some types of sunscreen is a risk to public health since none of them provide the protection described in the label, since none of them reaches the protection indicated in the label. The study proved that depend of sunscreen type, large quantity of radiation will reach the skin. Key words: photoprotection, sun protection, sunscreen, amount, SPF, skin cancer, melanoma

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASEAN - The Association of Southeast Asian Nations
CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CPD - Dímeros de ciclobutano pirimidina
DP - Desvio padrão
FDA - Food and Drug Administration
FPA - Fator de proteção UVA
FPS - Fator de proteção solar
IC - Intervalo de confiança
IPCLIN - Instituto de Pesquisa Clínica Integrada
ISO - International Standards Organization
ITAo - Individual typology angle
MED - Dose eritematosa mínima
MEDp - Dose eritematosa mínima na área com o protetor solar MEDu - Dose eritematosa mínima na área com sem o protetor solar
MERCOSUL - Mercado Comum do Sul
mL - Mililitros
OTC - Over-the- counter
PMMA - Polimetilmetacrilato
PPD - persistent pigment darkening
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SPF - Sun protection factor
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNICAMP - Univerdidade Estadual de Campinas
UV - Ultravioleta
UVA - Ultravioleta tipo A
UVB - Ultravioleta tipo B
UVC - Ultravioleta tipo C
W - Watt

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
OBJETIVOS.....	17
MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	27
ARTIGO 1.....	28
ARTIGO 2.....	43
DISCUSSÃO GERAL.....	63
CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS.....	67
ANEXOS.....	71

INTRODUÇÃO

Os efeitos nocivos da exposição à radiação solar na pele humana são bem conhecidos. Efeitos agudos descritos em literatura incluem eritema, pigmentação escura, síntese de vitamina D, bronzeamento e fotoimunossupressão. Efeitos crônicos incluem fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese (1).

O sol emite, principalmente, radiação do tipo visível e infravermelho, mas também emite radiação ultravioleta (RUV). A RUV possui um comprimento de onda menor quando comparado ao da luz visível. Dentro do espectro do ultravioleta existe a divisão entre UVC (200–280 nm), UVB (280–320 nm) e UVA (320–400 nm). A radiação UVC não alcança a superfície terrestre, pois é completamente absorvida pelo ozônio na estratosfera (2). Uma propriedade importante da RUV, diferente da luz visível, é a capacidade de ionizar moléculas e, assim, induzir reações químicas (3).

A UVB é quase que completamente absorvida na epiderme (4), enquanto a radiação UVA (320–400 nm) penetra profundamente nas camadas mais profundas da pele e lesa indiretamente o DNA através da produção de espécies reativas de oxigênio (5). A exposição à radiação UVB resulta na maioria das vezes na formação de dímeros de pirimidina (CPDs) e 6-4 pirimidina-pirimidona (6-4 PPs), enquanto a radiação UVA resulta em dano oxidativo ao DNA (1).

Diversas moléculas na pele podem absorver a radiação UV e sofrer alterações químicas devido a essa absorção. O DNA é uma das principais moléculas que absorve a RUV e, portanto, pode sofrer mutações, que, posteriormente, podem resultar em transformações malignas das células. A radiação UV pode ativar componentes do sistema imune cutâneo, gerando resposta inflamatória por distintos mecanismos, tais como a ativação direta de queratinócitos e outras células que liberam mediadores inflamatórios e redistribuição e liberação de autoantígenos sequestrados de células danificadas pela radiação UV (3, 6, 7).

A radiação ultravioleta emitida pelo sol é a principal causa ambiental do melanoma cutâneo. Na Noruega, um estudo demonstrou que a exposição aos raios UV parece contribuir significativamente para o risco elevado de câncer de pele observado em trabalhadores que ficam a céu aberto (8, 9). Na França, outro estudo demonstrou a correlação entre exposição solar e câncer em mulheres (10). Nos Estados Unidos, o câncer de pele é uma grande preocupação de saúde pública. Melanoma, o tipo mais comum de câncer de pele, é diagnosticado em mais de 70 mil indivíduos e causa mais de 9 mil mortes a cada ano (11). Na China, o câncer de pele tem se tornado um problema de saúde pública (12). As maiores taxas de incidência de melanoma foram reportadas na Nova Zelândia, com 50 casos a cada 100 mil pessoas e na Austrália, com 48 casos em cada 100 mil pessoas (13).

O melanoma é frequentemente causado pela superexposição à radiação ultravioleta emitida pelo sol e dispositivos de bronzeamento. As taxas de incidência são mais altas entre os não-hispânicos brancos, no entanto também foi reportado um aumento na taxa de melanoma em latinos que residem nos Estados Unidos (11, 14). Entre 63 e 90% dos casos de melanoma são atribuídos diretamente à exposição solar (15). A radiação solar causa câncer de pele procedente de células da epiderme, como melanócitos (melanoma) e queratinócitos (carcinoma baso celular) e células escamosas (carcinoma espinocelular) (16).

De acordo com a *International Agency of Research on Cancer of the World Health Organization*, a radiação UV, incluindo a UVA, é classificada como carcinogênica para seres humanos. Essa classificação é suportada por várias linhas de pesquisa, incluindo vários estudos epidemiológicos. Um exemplo é a associação entre câmaras de bronzeamento artificial, que emitem UVA, e o aumento de casos de melanoma na Islândia entre 1990 e 2006. Outros estudos também demonstraram a correlação entre equipamentos de bronzeamento com uma taxa elevada de risco de melanoma (17).

O uso do protetor solar reduz o risco de melanoma (18) através da inibição da formação de dímeros de ciclobutano pirimidina, uma fotolesão que é a base para a maioria dos tipos de câncer e previne o dano do DNA induzido pelo ultravioleta (16, 19).

Portanto, é importante enfatizar aos consumidores a necessidade da proteção com amplo espectro, que protejam tanto contra os raios UVA (320 – 400 nm) quanto contra os raios UVB (290 – 320 nm) (1).

Existem revisões que suportam que o uso de protetor solar não é um fator de prevenção contra o aparecimento de câncer (20, 21). No entanto, nenhuma delas considerou dois fatores importantes: a aplicação inadequada do fotoprotetor (22-29) e a ausência de filtros solares que protegem contra os raios UVA em produtos lançados antes de 2006 (30).

Estudos demonstraram que a proteção proporcionada pelos fotoprotetores está diretamente relacionada com a quantidade de produto aplicada, sendo essencial educar os consumidores a aplicar quantidades generosas para obter a proteção adequada (31).

Sabe-se que o modo que a população aplica os fotoprotetores é geralmente inadequada para alcançar o fator de proteção solar (FPS) e fator de proteção contra UVA (FPUVA) descritos no rótulo do produto (32). A quantidade de fotoprotetor utilizada para a realização do teste de FPS *in vivo* e FPUVA é de 2 mg/cm² (33), porém a quantidade aplicada pela população varia de 0,5 a 1 mg/cm² (34). A aplicação de forma incorreta de fotoprotetores com FPS 70 e 100 demonstrou promover uma proteção nos valores de 19 e 27, respectivamente. Logo, os fotoprotetores podem não fornecer a proteção desejada devido à aplicação de uma quantidade insuficiente do produto, prejudicando, dessa maneira, a eficácia destas formulações na prevenção do câncer de pele e fotoenvelhecimento (35). Um estudo de Young *et al.* demonstrou que a aplicação abaixo de 1,3 mg/cm² de fotoprotetor 50+ não protegeu o DNA (16).

Fotoprotetores comerciais são compostos por vários componentes, que vão de pigmentos minerais inorgânicos até moléculas químicas orgânicas, usadas para alcançar o grau necessário de proteção contra a luz solar (36).

Os padrões regulatórios para fotoprotetores diferem no mundo todo. Nos Estados Unidos são considerados drogas *over-the-counter* (OTC), no Canadá são considerados drogas, a menos que contenham apenas filtros físicos dióxido de titânio e óxido de zinco ou ácido para-aminobenzoico, sendo definidos como “produtos naturais para a saúde”. A maioria dos fotoprotetores na Austrália são classificados como “produtos terapêuticos” e devem ser registrados na

Australian Register of Therapeutic Goods. Na União Européia, China, Índia, Japão e membros da Associação de Nações do Sudeste Asiático e do Mercado Comum do Sul (Mercosul), os protetores solares são considerados cosméticos (2).

Para determinar o fator de proteção contra a queimadura solar, ou seja, o FPS, o método mais comum é baseado na dose eritematosa mínima na pele com o fotoprotetor *versus* a pele desprotegida. Para determinar o fator de proteção descrito no rótulo do produto, é necessário utilizar durante o teste 2mg de produto por cm² de pele (37).

Publicado pela *International Standards Organization* (ISO) em 2010, a norma internacional ISO 24444 (33) especifica um método para a determinação *in vivo* do FPS de produtos de proteção solar e foi adotada como padrão de avaliação de FPS em todo o mundo, inclusive na Europa, Canadá, Austrália e no Japão. Nos Estados Unidos, no mesmo ano, a FDA emitiu sua regra final sobre rotulagem e testes de eficácia de “produtos de proteção solar”. A avaliação de FPS, de acordo com o FDA (38), é semelhante ao ISO 24444 e os valores de FPS obtidos pelos dois métodos são comparáveis. Ambas metodologias aplicam uma dose padronizada de protetor solar de 2 mg/cm² para testes *in vivo*. Os padrões de avaliação ISO e FDA são aceitos por muitos países em todo o mundo e podem ser observados na **Tabela 1** juntamente com as metodologias utilizadas em vários países (2).

Nos últimos anos, foi determinado globalmente que a medida de FPS *in vitro* ainda não pode ser estabelecida, principalmente em função da dificuldade de reprodutibilidade, em contraste com medida de proteção contra raios UVA *in vitro*, onde são considerados dados obtidos no teste *in vivo* de FPS (39).

Em 2011, a ISO emitiu a ISO 24442 (40) como padrão para método *in vivo* para determinar o fator de proteção contra raios UVA de protetor solar usando método de PPD (*persistent pigment darkening*), baseado na recomendação da *Japan Cosmetic Industry Association*. Já a ISO 24443 (41), emitida em 2012, estabelece um procedimento *in vitro* para criar uma curva de absorbância espectral de raios ultravioleta como base para determinar parâmetros de proteção contra raios UVA, como o FPUVA, comprimento de onda crítico e proporcionalidade de absorbância UVA. Destes parâmetros, o FDA

(*Food and Drug Administration*) escolheu o teste de comprimento de onda crítico *in vitro*, definido como comprimento de onda abaixo do qual 90% da área total sob a curva de absorbância (290-400 nm) reside. Um comprimento de onda crítico de 370 nm ou maior é necessário para os filtros solares serem rotulados como “amplo espectro.” A União Européia e MERCOSUL (42) recomendam tanto um comprimento de onda crítico de mais de 370 nm quanto um fator de proteção UVA de pelo menos um terço do FPS rotulado como critério de rotulagem como proteção UVA ou de amplo espectro, ficando a critério do fabricante a realização da metodologia UVA *in vivo* ou *vitro* (2). Na metodologia *in vitro* ISO 24443 para determinação de FPUVA, a quantidade de produto utilizada é de 1,3 mg/cm² e ainda é considerado o valor de FPS obtido no estudo *in vivo*. Na tabela 1 constam os países e as respectivas metodologias utilizadas na avaliação da proteção contra os raios ultravioleta UVB e UVA.

Tabela 1. Metodologias de avaliações de proteção contra raios UVA e UVB obrigatórias para lançar fotoprotetores em diferentes países (2).

REGIÃO	FPS <i>in vivo</i>	FPUVA <i>in vivo</i>	FPUVA <i>in vitro</i>
EUROPA	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
ESTADOS UNIDOS	FDA 2011	Não necessário	FDA 2011
CANADA	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
MÉXICO	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
MERCOSUL*	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
	FDA 2011		ISO 24443:2012
ÁFRICA DO SUL	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
ÍNDIA	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
JAPÃO	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	Não necessário
COREIA	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	Não necessário
ASEAN†	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
AUSTRÁLIA	ISO 24444:2010	Não necessário	ISO 24443:2012

* Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai e Venezuela.

† Brunei, Camboja, Indonésia, Laos, Malásia, Myanmar, Filipinas, Singapura, Tailândia, and Vietnam.

Embora vários estudos tenham correlacionado a quantidade de aplicação com a redução da proteção, nenhum deles levou em consideração a variação do tipo de produto, a proteção exclusiva da face e a avaliação através de metodologias utilizadas globalmente (20, 21). Sabendo que a determinação

do FPS *in vivo* e o FPUVA *in vitro* são valores que podem variar de acordo com a massa de protetor solar aplicada em função de determinada área (2mg/cm² e 1,3mg/cm² respectivamente), a importância de metodologias padronizadas, bem como avaliar se a quantidade de fotoprotetor aplicada durante os testes equivale à quantidade real aplicada pelos consumidores é fundamental para garantir uma proteção correta contra os danos causados pela radiação UV.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Avaliar a quantidade real de fotoprotetores aplicada pelos consumidores e a correlação com os valores de FPS *in vivo* e o FPUVA *in vitro* de diferentes tipos de fotoprotetores disponíveis no mercado brasileiro.

3. MÉTODOS

3.1. Metodologia do artigo 1

3.2. Desenho do estudo

Foi realizada revisão da literatura sobre os tipos de fotoprotetores, filtros solares, a quantidade real aplicada pelos consumidores e sua correlação com câncer de pele.

3.3. Seleção dos estudos

A revisão da literatura foi realizada com base nos aspectos atuais de fotoprotetores tópicos, diferentes ativos e formulações cosméticas, aplicados em produtos com propriedade fotoprotetora, correlacionando a eficácia, a forma cosmética e a aplicação. Os estudos foram selecionados de acordo com evidência científica nas ciências básicas, bases regulatórias e patentes utilizando os seguintes descritores: “Photoprotection”, “Sunscreen”, “Sun protection”, “Cosmetic type”, “Sun Formulation”, “Product type”, “aerosol”, “lotion” e “cream”.

As buscas foram realizadas nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Lilacs, Web of Science, Scopus, SciELO e Reaxys.

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os seguintes tópicos: 1) Protetor solar; 2) Fotoprotetor em diferentes veículos; 3) Eficácia na proteção solar e aplicação; 4) Formulação do protetor solar e sua correlação com a eficácia.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos publicados em inglês, português e espanhol. Não houve delimitação da data de publicação na sessão referente à fotoproteção e protetores solares, possibilitando, assim, a avaliação da evolução das pesquisas no decorrer dos anos. Os estudos foram revisados por todos os autores antes da sua inclusão final.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não contemplavam a temática proposta e que não se enquadravam nos tópicos de interesse delimitado para esta revisão da literatura.

3.6. Metodologia do artigo 2

O estudo descrito no artigo 2 foi feito em duas etapas, segundo o **esquema 1**. A primeira etapa foi a determinação da área do rosto em cm^2 das voluntárias e a avaliação da massa de protetor solar utilizada. Na segunda etapa, após obtenção das medidas de área e massa, foram realizados os estudos de Fator de Proteção Solar (FPS) *in vivo* e o Fator de Proteção Solar contra UVA (FPUVA) *in vitro*.

Esquema 2. Resumo da metodologia utilizada no Artigo 2.



3.7. Determinação da área da face e avaliação da quantidade de protetor solar aplicada habitualmente por consumidoras brasileiras

3.8 Desenho do estudo

A determinação da medida de face em cm² foi realizada através de aplicação de máscara de alginato, que, após secagem, permite fácil remoção. Após remoção foi realizada a medida do perímetro com auxílio de um fio flexível de tecido.

A metodologia da medida da área estão descritos no **esquema 2**. A partir do perímetro, obtivemos o raio utilizando as equações abaixo descritas.

$$\text{Perímetro} = 2 \cdot \text{raio} \cdot \pi$$

Equação 1. Cálculo de determinação do raio.

Após obtenção do raio, a área foi calculada como abaixo:

$$\text{Área da Circunferência} = \pi \cdot \text{Raio}^2$$

Equação 2. Cálculo de determinação da área.

3.9. Seleção das participantes

Foram selecionadas 101 voluntárias do sexo feminino. A não utilização de voluntários do sexo masculino foi devido à dificuldade de medição da área do rosto em função do uso de barba e também de regiões com alopecia.

3.10. Critério de inclusão

Foram incluídas voluntárias com idade entre 18 e 70 anos, usuárias de produtos da categoria protetor solar, fototipos de I a IV e com a pele íntegra na região do estudo. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme modelo descrito no anexo 2, e somente foram selecionadas participantes que tenham declarado não expor risco de gravidez durante o período da pesquisa.

3.11. Critério de não inclusão/exclusão

Não foram incluídas no estudo voluntárias com alergia à categoria de produto testada, alergia a mentol, gravidez ou lactação, imunodeficiências, transplantados renais, cardíacos ou hepáticos, com eritema solar na região de estudo decorrente de exposição solar intensa de 1 mês antes do estudo, fazendo uso dos seguintes medicamentos: corticoides, anti-histamínicos, imunossupressores, retinoides, anti-inflamatórios ou qualquer condição que possa interferir nas avaliações, segundo o investigador do estudo. Participantes que se recusam a participar do estudo em questão.

3.12. Consentimento dos Participantes de pesquisa

O objetivo e a metodologia da pesquisa foram esclarecidos para os participantes e estes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.14. Aplicação do Produto Investigacional e Execução da Pesquisa

Os produtos foram aplicados nos participantes de pesquisa de acordo com o protocolo descrito a seguir:

3.15. Protocolo para aplicação da máscara

Os voluntários compareceram sem ter aplicado produtos cosméticos (ex. hidratante, protetor solar, maquiagem etc) para início da pesquisa. O rosto foi lavado com sabonete líquido neutro e foi realizada a secagem. A aplicação da máscara de alginato foi realizada de acordo com o procedimento a seguir:

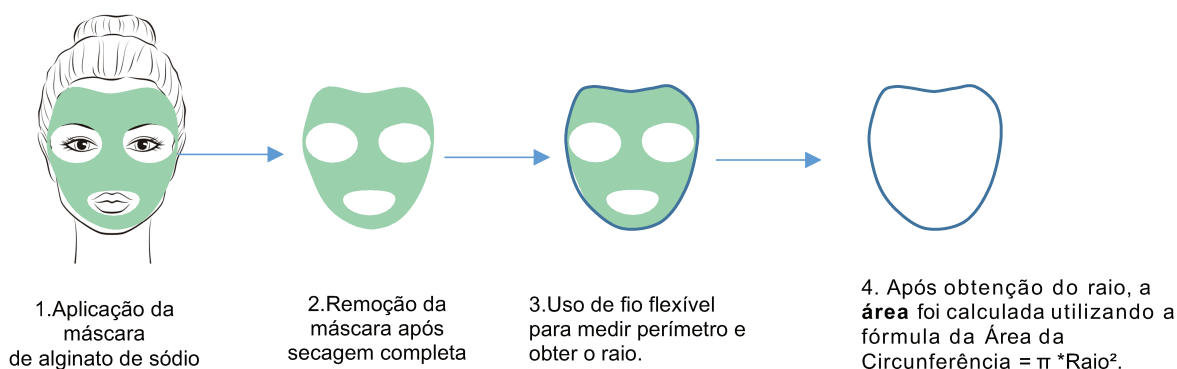
a. Preparo da máscara:

- i. Pesar 18 gramas de alginato de sódio (marca Avagel do fabricante Dentsply Sirona) em béquer de plástico com capacidade adequada;
- ii. Adicionar 50 mililitros (mL) de água purificada em temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (a mistura deve ficar fluida de modo a facilitar a aplicação);
- iii. Homogeneizar com auxílio de espátula.

b. Posicionar o participante da pesquisa deitado sobre a maca com a face voltada para cima;

- c. Aplicar a máscara sobre o rosto do participante (não aplicar sobre o pescoço), evitando as regiões próximas às narinas, lábios e área dos olhos. A máscara deve ser aplicada imediatamente após seu preparo, visto que sua secagem é muito rápida.
- d. Aguardar alguns minutos para secagem total da máscara.
- e. Retirar cuidadosamente a máscara da face do participante e colocar sobre um plástico. Etiquetar o plástico com o número do participante.
- f. Utilizar um fio flexível para medir o contorno da máscara: colocar o fio flexível em todo o perímetro (em toda a volta) da máscara e, com auxílio de uma régua, medir o comprimento do fio flexível. Registrar a medida no caderno de investigação. A partir do perímetro, identificamos o raio utilizando a fórmula $\text{Perímetro} = 2 \cdot \text{raio} \cdot \pi$. Após obtenção do raio, a área foi calculada utilizando a fórmula da Área da Circunferência $= \pi \cdot \text{Raio}^2$.

Esquema 2. Procedimento para medida da área e quantidade aplicada de protetor solar.



3.16. Seleção e aplicação real dos fotoprotetores

Foram selecionadas 6 apresentações de fotoprotetores faciais disponíveis no mercado brasileiro. Creme compacto facial FPS 30 (*pancake*), bastão facial FPS 45 (*stick*), pó compacto facial FPS 30, loção facial FPS 30, mousse facial FPS 30 e fluido facial FPS 35. A composição qualitativa dos fotoprotetores estão descritos no quadro 1. O pré-requisito para lançar produtos com fator de proteção solar no mercado é a realização de estudo de eficácia *in*

vivo, segundo a metodologia FDA ou ISO 24444. No momento da aquisição dos produtos não foi possível observar na rotulagem o fator de proteção contra raios UVA, pois devido à legislação vigente no Brasil, Europa e outros países, não é uma obrigatoriedade descrever o valor exato da proteção contra esse tipo de radiação, no entanto é esperado que todas as formulações apresentem valor de proteção UVA correspondente a, no mínimo, 1/3 do valor do FPS (Fator de Proteção Solar), de acordo com a RDC nº 30, de Julho de 2012 da ANVISA (órgão regulamentador no Brasil).

Quadro 1. Composição qualitativa dos fotoprotetores selecionados para o estudo.

Produto	Apresentação	Ingredientes ativos	Aparência	Veículo
A	Creme compacto facial FPS 30 (<i>pan cake</i>)	Ethylhexyl methoxycinnamate; Titanium dioxide; Titanium dioxide [nano].	Sólido	Cera
B	Bastão facial FPS 45 (<i>stick</i>)	Titanium dioxide.	Sólido	Cera
C	Pó compacto facial FPS 30	Ethylhexyl methoxycinnamate; zinc oxide.	Sólido	Talco
D	Loção facial FPS 30	Benzophenone-3; Titanium dioxide; homosalate; ethylhexyl salicylate; ethylhexyl methoxycinnamate; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine.	Emulsão viscosa	Emulsão óleo água
E	Mousse facial FPS 30	Ethylhexyl methoxycinnamate; diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate; ethylhexyl trizone; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine.	Emulsão viscosa	Base siliconada
F	Fluido facial FPS 35	Homosalate; Ethylhexyl methoxycinnamate; Ethylhexyl trizone; Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine; Titanium dioxide.	Emulsão fluída	Base de silicone e éster

3.17. Protocolo para aplicação e determinação da massa utilizada de protetor solar

Foram pesados os frascos dos protetores solares a serem aplicados pelos voluntários. Posteriormente foi registrado o peso inicial no caderno de investigação. Foi entregue o produto ao participante e solicitado que o mesmo aplicasse no rosto, na área delimitada no estudo de acordo com seu hábito de

consumo. Posteriormente foi pesado o frasco do protetor solar após a aplicação pelo participante e registrado o peso final no caderno de investigação.

3.18. Etapa de determinação dos valores de FPS *in vivo* e UVA *in vitro*

Na segunda etapa do estudo, foram recrutados novos voluntários para avaliar o FPS real dos produtos. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme modelo descrito no anexo 2, e somente foram selecionadas participantes que tenham declarado não expor risco de gravidez durante o período da pesquisa, conforme descrito no anexo 3.

O produtos selecionados foram: creme compacto facial FPS 30 (*pancake*), bastão facial FPS 45 (*stick*), pó compacto facial FPS 30, mousse facial FPS 30, fluido facial FPS 35 e loção facial FPS 30.

3.19. Determinação dos valores de FPS *in vivo*

Considerando as quantidades reais aplicadas pelos voluntários na etapa 1, selecionamos a metodologia mais empregada mundialmente, a ISO 24444:2010 (Sun protection test methods. *In vivo* determination of the sun protection factor). Trata-se de uma metodologia validada e utilizada globalmente e consiste em provocar um eritema na pele dos voluntários através da exposição controlada ao ultravioleta em uma área protegida e outra área desprotegida. (Rohr M, 2018) . Os voluntários foram orientados a não usar qualquer hidratante, ou preparações cosméticas nas áreas de pele que seriam estudadas nas 24 horas que precedessem as medidas basais. A metodologia contempla que no primeiro dia do estudo é realizada a exposição do voluntário à radiação UV pelo Simulador Solar, através de um nível de intensidade energética pré-determinada em incrementos de 12%, independente se a pele está protegida ou não e/ou do valor esperado de FPS do produto testado. O Equipamento utilizado é o Multiport 601 com lâmpada de arco de xenônio de 300 W (Solar Light Co Inc), PMA2103 SUV LLG Detector e PMA2100 Photometer/Radiometer. Determina-se a MED (mínima dose eritematosa – ou eritemática) da pele protegida e desprotegida de cada voluntário para o cálculo do FPS. No final do estudo, obtém-se a média e o desvio (intervalo de confiança a 95%) dos resultados obtidos. Para avaliar o valor de FPS realizamos o teste utilizando tanto com a quantidade determinada

na metodologia quanto com a quantidade real usada pelos voluntários na etapa 1. O valor do FPS é definido pela razão entre a energia necessária para produzir uma MED na pele protegida com produto contendo filtro solar (MED_p) e a energia para produzir uma MED na pele não protegida (MED_u). Assim, o FPS é calculado pela equação 3.

$$\text{FPS} = \frac{\text{MED}_p (\text{pele protegida})}{\text{MED}_n (\text{pele não protegida})}$$

Equação 3. Cálculo de FPS

Para cada participante foi calculado o valor do FPS. Para o painel de participantes foi calculado o FPS médio, o desvio padrão e o limite inferior do intervalo de confiança 95%.

3.20. Determinação dos valores de FPUVA *in vitro*

Para avaliação do fator de proteção UVA real dos produtos descritos acima selecionamos a metodologia mais empregada mundialmente: a ISO 24443:2012 (*Determination of sunscreen UVA photoprotection in vitro*). Trata-se de método espectrofotométrico utilizando um substrato adequado para a aplicação da amostra, onde é determinada a aplicação de 1,3mg/cm² em placa de PMMA. Essa quantidade é equivalente a 2mg/cm² caso o estudo fosse realizado com a metodologia de FPUVA *in vivo* (PPD). O princípio desta metodologia é baseado na utilização de espectrofotômetro e avaliação da transmitância através de uma fina camada de protetor solar aplicado em uma superfície rugosa de placa de polimetilmetacrilato (PMMA). A avaliação da transmitância é determinada antes e depois de uma exposição da amostra a uma dose controlada de radiação emitida por uma fonte. Em função de variáveis que não podem ser controladas, para cada medida é considerado também o valor de FPS obtido no teste *in vivo*. As amostras são posteriormente expostas a uma dose mensurável de radiação ultravioleta para estimar a fotoestabilidade do produto testado. Os dados resultantes do espectro de absorbância demonstram ser uma representação útil das medidas de proteção do produto avaliado e têm demonstrado uma correlação com os modelos de avaliação FPUVA *in vivo* (PPD) (41).

Para garantir que os produtos realmente apresentavam o fator de proteção descrito na rotulagem, realizamos a avaliação de FPS e FPUVA utilizando as quantidades determinadas nas metodologias ($2\text{mg}/\text{cm}^2$ e $1,3\text{mg}/\text{cm}^2$ respectivamente), juntamente com as quantidades reais obtidas na etapa 1.

3.21. Análise estatística

Foi utilizado o software STATA versão 13.1 (StataCorp, Texas, USA). Para comparação entre os valores da razão massa/área entre as diferentes formas de fotoprotetores foi verificada a diferença pelo Teste ANOVA (Análise de Variância), seguida do Teste de Bonferroni. O teste t de Student foi utilizado para comparação da diferença entre valores de FPS e proteção UVA, sendo considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

3.22. Considerações éticas

O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisa Clínica Integrada LTDA (IPCLIN), Plataforma Brasil - CAAE: 60961816.3.0000.8021, no dia 14/10/2016. (Anexo 1)

4. RESULTADOS

Os resultados desta tese são apresentados em dois artigos:

Artigo 1. Sunscreen: A review of product type and the amount applied

Artigo submetido ao Journal of Cosmetic Dermatology (fator de impacto 1.529)

Artigo 2. Avaliação do FPS e proteção UVA de diferentes tipos de fotoprotetores e sua correlação com a quantidade real aplicada pelos consumidores

Artigo submetido ao International Journal of Pharmaceutics (fator de impacto 3.862)

Artigo 1

Sunscreen: A review of product type and the amount applied

Lucas Portilho^{1*†} and Gislaine Ricci Leonardi²

¹Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

²Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

*Corresponding author.

†E-mail: lucas.portilho@icosmetologia.com.br

Sunscreen: A review of product type and the amount applied

Abstract

The sunscreen daily use has showed a skin cancer reduction. Consumers are confused to choose the ideal product to their use. So, to make this process easier and to perform a market uniformization was established a pattern through a *in vivo* sunscreen protection factor. Hence, a sunscreen protection factor (SPF) is a global definition and determined by the efficacy evaluation against UVB ray. The protection against UVA radiation is determinate through both *in vivo* or *in vitro* tests. Besides photoprotective substance, the solar protection efficacy are directly related to the applied quantity of product by consume. The FPS determination was standard to a specific quantity of 2 mg/cm². In despite of it, numerous studies have recorded that, in real life, people typically apply much less sunscreen than the dose used in the SPF testing process. The usual applied quantities by consumers are around 0.5 and 1.2 mg/cm², thus, reducing the protection factor against sun exposure damage. Various sunscreens forms are available in the market such as stick, spray, cream, lotion, oil, tanned or not formulation and lip photoprotection. In this way, developing an efficient and stable photoprotective formulation which could be applied in the correct amount, is indeed a challenge. Although there is no consensus regarding the ideal sunscreen, it is possible to conclude that there is still a lack of studies comparing the different forms of sunscreen, the amount applied by the consumers and the determination of SPF and UVA protection using validated methodologies.

Review: Sunscreen and the amount applied

Keywords: sunscreen, sunscreen application, photoprotection, sunscreen type, skin cancer

Ultraviolet rays (UV) are associated to a different kinds of health damage. It is now recognized that both UVA and UVB wavelengths, contribute to chronic photodamage in human skin, due to changes in elastin and the degeneration of the surrounding collagen meshwork.⁽¹⁾ The excessive sun exposure cause negative consequences such as skin cancers and hyperpigmentary disorders.⁽²⁾ UVB (290 to 320 nm) is the major wavelength that causes sunburn, and this portion of UV wavelength directly damages the cellular DNA. By contrast, UVA (320 to 400 nm) penetrates deeper into the skin layer and indirectly damages the DNA via the production of radical oxygen species.⁽³⁾ The recurrent exposure may be reduced by UV radiation protection methods such as, clothes, hat, sunscreen, and others.

Sunscreens have become a market well-known mode of protection specially when in outdoor activities, even in the shadow. The sunscreen daily use has showed a skin cancer reduction and slow the photoaging process. Studies performed with 8 years follow up observed the basal cell cancer decrease after sunscreen daily use.⁽³⁾

The topical sun protection was began in 1891 when it was discovered the UV rays' action on skin. Different compounds were used as sunscreen in popular medicine such as, 6,7-dihydroxycoumarin, extract from chestnut (*Castanea sativa*).⁽⁴⁾ However, the story of modern sunscreens actually began during World War II due to the requirement to provide protection against sunburn for U.S. soldiers fighting in tropical countries.⁽⁵⁾

Review: Sunscreen and the amount applied

Sunscreens became popular may be attributed to the recommendation from physicians and marketing actions from the sun care and cosmetic industry. Buying behavior is related in mostly to prevent sun damage (91%), 87% of people use sunscreens to protect from cancer and 64% protection from photoaging.^(3, 6)

Nonetheless, consumers are confused to choose the ideal product to their use. So, to make this process easier and to perform a market uniformization was established a pattern through a *in vivo* sunscreen protection factor (SPF) which are obtained by standard scientific protocols. Hence, a sunscreen protection factor (SPF) is a global definition and determined by the efficacy evaluation against UVB ray. The protection against UVA radiation is determinate through both *in vivo* or *in vitro* tests.⁽⁷⁾

The first sunscreens were created using inorganics substances (physical) which action mechanism occurs by ultraviolet diffraction and absorption, resulting in a product with high sunscreen protection factor, however, it is not well accepted by consumers due to its unsatisfactory whitening appearance. This cosmetic problem was solved by the particle size reduction of the photoprotective compounds that provides a better opacities characteristics, beyond the UV efficacy increased.^(3, 5)

In contrast to inorganic sunscreen agents, organic chemicals absorb UV radiation through their conjugated aromatic ring structures, and appear as an alternative in which the UVA and UVB rays protection is its main property. Organic substances are known as unstable, losing fast their photoprotection feature. Some studies described that formulations may have your efficacy reduced by half after 2 hours of UVB rays exposition.^(3, 8)

Review: Sunscreen and the amount applied

Nowadays, chemical and/or a combination of inorganic photoprotection substances are commercialized in almost every country. Combining different photoprotective substances give a broad UV protection spectrum and a higher protection factor (SPF).^{8, 9}

In an investigation by Chao et al⁽⁶⁾ performed with 711 participants, only 39% are influenced by a broad protection factor in a buy event. Nevertheless, this percentage increase when the participant age rises and/or when there is a skin cancer case in the family. Still, 79% of participants take the product water resistance into consideration, followed by price importance as decision factor (75%) and family and friends' suggestion (45%).

Besides photoprotective substance, the solar protection efficacy are directly related to the applied quantity of product by consumer and the uses direction.⁽²⁾

The FPS determination was standard to a specific quantity of 2 mg/cm².^(9, 10) In despite of it, numerous studies have recorded that, in real life, people typically apply much less sunscreen than the dose (2 mg/cm²) used in the SPF testing process.⁽⁷⁾ The usual applied quantities by consumers are around 0.5 and 1.2 mg/cm², thus, reducing the protection factor against sun exposure damage.^(2, 11, 12) Studies performed in different regions such as Denmark, Australia, South Europe and Egypt showed, over 25 years, less amount of applied sunscreen than the standard quantity as told Heerfordt et al⁽¹³⁾, which related variation were from 0.39 mg/cm² to 0.79 mg/cm².

Yashovardhana et al⁽¹⁴⁾, in another study performed with 1000 students in India, reported that only 11,88% of participants knew about the right amount of sunscreen to be used. Altieri L.⁽¹⁵⁾, showed the photoprotection inefficiency in

Review: Sunscreen and the amount applied

hispanic childhood. The result was a sunburn increase in 59% in hispanic childhood from sun exposure, exceeding the 43% of estimated rate for non hispanic childhood.

Recently, Liu et al⁽²⁾ carried out a study in Chinese subjects about the relation between SPF and amount of applied sunscreen. This study has demonstrated that there may be a linear decrease in SPF with decreasing application thickness for low and medium SPF sunscreens, and an exponential decrease in protection when using high SPFs. Therefore, one may notice that there is a high variability in the consumer application amount. This behavior is common when related to SPF efficacy and, demonstrated that the application amount is between 50% and 75% from the needed quantity to reach the announced protection.⁽¹⁶⁾

Couteau et al⁽¹⁷⁾ suggested that cut by half the applied sunscreen amount may result in the same proportional decrease of UVA protection rate. Jansen et al⁽¹⁸⁾ reported 33% of SPF decreasing when compared to the labelled, after an application from 25% to 50% of standard amount.

Pissavini M. and Diffey B.⁽¹⁹⁾ worked in SPF 15 and 30 sunscreen efficacy simulation which concluded that the combination of the average quantity applied with the variability in thickness over the skin surface will lead to erythema, especially in sunscreen SPF 15.

A study evaluated a SPF sunscreen emulsion SPF higher than 50 which showed a linear decrease in the protection factor when applied in low quantities. However, the sun damage control occurs when the application proceeding was correct, as knowledgeable by FDA for sunscreen with SPF higher than 30.⁽²⁰⁾ The same was observed in a clinical study which evaluated sunscreens with SPF +100 and SPF 50+.⁽²¹⁾

Review: Sunscreen and the amount applied

Perioli et al⁽²²⁾ evaluated a controlled release sunscreen cream that showed promising efficacy and safety, in addition the photostability improvement. Cozzi et al⁽²³⁾ obtained similar results to Perioli et al,⁽²²⁾ and noted a higher sunscreen concentration in the skin compared to conventional formulation. Alvarez-Román et al⁽²⁴⁾ reported a better skin protection against erythema caused by sun exposure due to a regular skin film formation.

However, Bissonnette et al⁽²⁵⁾ evaluated two SPF 45 sunscreens photoprotection efficacy (2 mg/cm²), one with high UVA protection and another low. The conclusion was that even when the high UVA protection was applied with half of standard amount (1 mg/cm²), it resulted in a better photoprotection.

In addition, the sunscreen application amount by consumer and the duration of application are correlated, in such way, that data from the duration of reapplication (second application) represented 86% of the first application.⁽²⁶⁾ Another important element is how long it takes to start the photoprotection, being the International Agency of Cancer Research recommendation about 30 minutes. However, study performed *in vivo* using sunscreen standard amount suggested that the photoprotection action is immediate and equilibrated in 10 minutes maximum.⁽²⁷⁾

All parameters discussed above have the ability to influence in the SPF, nevertheless, other elements are important for sun protection efficacy such as, exposure conditions, reapplication manner, protection level, product type, thickness and coat the skin surface uniformly, and the product ability to spread. ^(2, 17, 28) A lot of these features are resulting from formulation intrinsic factors which may reflect in sunscreen SPF efficacy.

Review: Sunscreen and the amount applied

Nonetheless, some strategies must be planned to obtain an ideal product and avoid formulation problem. So, to improve the sunscreen efficacy it is important to develop a formulation able to coat the skin uniformly through the substance photoprotective selection, formulation stability, specific rheological profile, vehicle and your ingredients.⁽²⁹⁾ Consequently, a sunscreen with better ability to form film will provide an uniform distribution and, thus, higher SPF.⁽¹⁸⁾

Various sunscreens forms are available in the market such as stick, spray, cream, lotion, oil, tanned or not formulation, besides lip photoprotection. Nowadays, multifunction cosmetics have been made with photoprotection substances in foundations, mousse, moisturizers, and they can be included in hair formulations.⁽³⁰⁾ Each sunscreen cosmetic form has your own quality built by an active and vehicle combination what may influence in the efficacy. Usually, these products can be described as your polarity and viscosity and/or thickness association.⁽²⁹⁾

Oil, lotion, cream, gel, butter and ointment formulation are commercial approved by the American regulatory agency, Food and Drug Administration (FDA), due to the efficacy and safety evaluations. FDA still highlights some questions about non-conventional sunscreens efficacy such as towel, wipes, powder, *body wash* e shampoo.^(31, 32)

In study held in France for learning about the consumption of spray sunscreen showed that 45% of participants preferred cream products, in contrast 27% chose spray formulation, 18% lotion and 9% liked oil formulation.⁽³³⁾

Creams and lotions are the main product form in the market. These products are based in emulsion systems that allow to incorporate a variety of ingredients.⁽²⁹⁾ Emulsions allow a broad variety of formulations, especially due to photoprotection

Review: Sunscreen and the amount applied

substances lipophilicity.⁽³⁴⁾ Water oil systems (emulsions) show a proper compatibility to the skin physiology, remaining in the skin, likewise allowing the evaporation and transpiration. This formulation type facilitates to obtain water resistant sunscreen formulation due to skin water evaporation or absorption, the oil and emulsifier mixture do not incorporate water from the environment.⁽³⁵⁾

In a clinical study performed by Seit   et al⁽¹⁾, it was observed that a daily use sunscreen combination of Octocrylene (Uvinul A N539), Butyl Methoxydibenzoylmethane (Parsol 1789) and Drometrizole trisiloxane (Mexoryl SX) showed the ability to absorb in the whole ultraviolet spectrum and provided a reduction in the skin UV damage, thus, showing some benefits with the sunscreen daily use to prevent photoaging.

Besides cream and lotion, there are a lot of cosmetics products in oil form. This cosmetic type carries high protection claim due to its lipophilic characteristic which allows to solubilize a high number of substances to fit the formulation. Some studies showed that low SPF oil sunscreen have a reduced efficacy⁽³⁶⁾. Typically, oil formulation does not have an adequate efficacy due to its poor ability to form skin film.⁽²⁹⁾ Although, one may notice that sunscreens formulations in the oil cosmetic forms do not have a good acceptance by consumer, besides it shows high cost formulation.⁽³⁵⁾

Rheological changes in the based oil sunscreen formulation can result in other cosmetics form such as, for example, a stick. Stick sunscreen has ingredients incorporation facility due to be based in waxes and petrolates, however, these formulations have limited region application, as lipstick.^(29, 34) Clinical study held by Funasaka et al⁽³⁷⁾ evaluated a new SPF 50 stick formulation designed to

Review: Sunscreen and the amount applied

photosensitized diseases, among other skin disease caused by ultraviolet irradiation, and, it showed efficacy and safety interesting results.

Besides oil-based and emulsion-based formulation, aerosol products should be developed in order to provide low viscosity formulations to be cosmetically attractive. This type of formulation allows the consumer to apply the sunscreen in places of difficult access. However, this formulation still needs to be spread on the skin.

According to a study which evaluated 25 volunteers who applied sunscreen in spray form, better effectiveness can be achieved depending on the application's uniformity.⁽³⁸⁾ Durand et al⁽³⁹⁾ also reported that both drop's size and distribution in spray formulation are important elements for an adequate film production on the skin, reaching a high FPS.

On the other hand, FDA reports that the aerosol form still presents some doubts in providing the same protection as other approved forms, asking for additional efficacy and safety data.^(31, 32) Lionetti e Rigano⁽³⁵⁾ reported that an spray emulsion formulation water-in-oil (W/O) does not present efficacy in the photoprotection with water resistance. Therefore, the difficulty to obtain the photoprotection efficacy for spray formulations is due to the challenge in developing formulations with good film formation capacity and spreading.

In the 1990's, photoprotective substances were introduced in daily use products such as make-up. However, the pigments used in these products already provide photoprotection with FPS from 3 to 4. Thus, with the inclusion of an additional photoprotector agent at the make-up represents an increase at spectrum of UVA protection.⁽³⁴⁾

Review: Sunscreen and the amount applied

In this way, developing an efficient and stable photoprotective formulation in diverse climates which could be applied in the correct amount, is indeed a challenge. Based on scientific evidences, some factors like sunscreen film, easy application and the presence of UV photostable molecules must be considered.

Therefore, based on the available literature it is possible to conclude that the type and, consequently, the vehicle is fundamental for the performance of the sunscreen. Ensuring that the consumer to apply the correct amount of sunscreen remaining a challenge. Although there is no consensus regarding the ideal sunscreen, the best cosmetic form and its composition, it is possible to conclude that there is still a lack of studies comparing the different forms of sunscreen, the amount applied by the consumers and the determination of SPF and UVA protection using validated methodologies.

Review: Sunscreen and the amount applied

References

1. Seite S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, Lapiere C, et al. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(4):147-55.
2. Liu W, Wang X, Lai W, Yan T, Wu Y, Wan M, et al. Sunburn protection as a function of sunscreen application thickness differs between high and low SPFs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(3):120-6.
3. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):31-47.
4. Urbach F. The historical aspects of sunscreens. *J Photochem Photobiol B*. 2001;64(2-3):99-104.
5. Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol*. 2001;19(4):452-9.
6. Chao LX, Sheu SL, Kong BY, Rademaker AW, Kundu RV. Identifying gaps in consumer knowledge about sunscreen. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1172-3.e2.
7. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3s1):S100-s9.
8. Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorganica Chimica Acta*. 2007;360(3):794-802.
9. Binks BP, Fletcher PDI, Johnson AJ, Marinopoulos I, Crowther J, Thompson MA. How the sun protection factor (SPF) of sunscreen films change during solar irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2017;333:186-99.
10. Osterwalder U, Herzog B. The long way towards the ideal sunscreen--where we stand and what still needs to be done. *Photochem Photobiol Sci*. 2010;9(4):470-81.

Review: Sunscreen and the amount applied

11. Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. Sunscreens: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):643-50.
12. Sarkany R. Sun protection strategies. *Medicine*. 2017;45(7):444-7.
13. Heerfordt IM, Philipsen PA, Larsen BO, Wulf HC. Long-term Trend in Sunscreen Use among Beachgoers in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1202-5.
14. Yashovardhana DP RB, Sucheta S Swamy, Sonia Raghukumar, Archit Aggarwal. Knowledge, attitude and practices about sun exposure, photoprotection and sunscreen usage among college students of Hassan in Karnataka: A cross-sectional study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2018;28(1):64-8.
15. Altieri L, Miller KA, Huh J, Peng DH, Unger JB, Richardson JL, et al. Prevalence of sun protection behaviors in Hispanic youth residing in a high ultraviolet light environment. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):e52-e4.
16. Couteau C, Paparis E, El-Bourry-Alami S, Coiffard LJ. Influence on SPF of the quantity of sunscreen product applied. *Int J Pharm*. 2012;437(1-2):250-2.
17. Couteau C, Diarra H, Coiffard L. Effect of the product type, of the amount of applied sunscreen product and the level of protection in the UVB range on the level of protection achieved in the UVA range. *Int J Pharm*. 2016;500(1-2):210-6.
18. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection: part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):867.e1-14; quiz 81-2.
19. Pissavini M, Diffey B. The likelihood of sunburn in sunscreen users is disproportionate to the SPF. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(3):111-5.
20. Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D. High-SPF sunscreens (SPF $\geq$ 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1220-7.
21. Williams JD, Maitra P, Atillasoy E, Wu MM, Farberg AS, Rigel DS. SPF 100+ sunscreen is more protective against sunburn than SPF 50+ in actual use:

Review: Sunscreen and the amount applied

Results of a randomized, double-blind, split-face, natural sunlight exposure clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):902-10.e2.

22. Perioli L, Ambrogi V, Bertini B, Ricci M, Nocchetti M, Latterini L, et al. Anionic clays for sunscreen agent safe use: photoprotection, photostability and prevention of their skin penetration. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006;62(2):185-93.

23. Cozzi AC, Perugini P, Gourion-Arsiquaud S. Comparative behavior between sunscreens based on free or encapsulated UV filters in term of skin penetration, retention and photo-stability. *Eur J Pharm Sci*. 2018;121:309-18.

24. Alvarez-Roman R, Barre G, Guy RH, Fessi H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001;52(2):191-5.

25. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Influence of the quantity of sunscreen applied on the ability to protect against ultraviolet-induced polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(5):240-3.

26. Heerfordt IM, Torsnes LR, Philipsen PA, Wulf HC. Photoprotection by sunscreen depends on time spent on application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(2):117-21.

27. de Galvez MV, Aguilera J, Buendia EA, Sanchez-Roldan C, Herrera-Ceballos E. Time required for a standard sunscreen to become effective following application: a UV photography study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):e123-e4.

28. Beani JC. [Solar protection products: efficacy and risks]. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(4):261-72.

29. Tanner PR. Sunscreen product formulation. *Dermatol Clin*. 2006;24(1):53-62.

30. Latha MS, Martis J, Shobha V, Sham Shinde R, Bangera S, Krishnankutty B, et al. Sunscreening agents: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(1):16-26.

31. Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: a review of health benefits, regulations, and controversies. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):427-38, x.

32. Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and

Review: Sunscreen and the amount applied

combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):316-23.

33. Gomez-Berrada MP, Ficheux AS, Rakotomalala S, Guillou S, Bellec M, De Javel D, et al. Consumption and exposure assessment to sunscreen products: A key point for safety assessment. *Food Chem Toxicol*. 2018;114:170-9.

34. DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, Madey DL, Pinnell SR. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin*. 2000;18(4):577-90.

35. Lionetti N, Rigano L. The New Sunscreens among Formulation Strategy, Stability Issues, Changing Norms, Safety and Efficacy Evaluations. *Cosmetics*. 2017;4(2).

36. Couteau C, Paparis E, Coiffard LJ. Sun oils: effect of the applied dose on SPF determined by using in vitro method. *Pharm Dev Technol*. 2014;19(3):315-7.

37. Funasaka Y, Ichihashi M, Nishigori C, Miyachi Y, Uetsu N, Horio T. Clinical evaluation of NOV® UV shield (sunscreen product) on its safety and utility 2000. 101-11 p.

38. The delivery of sunscreen aerosol sprays. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(5):AB157.

39. Durand L, Habran N, Denis C, Meulders L, Henschel V, Amighi K. Influence of different parameters on droplet size and size distribution of sprayable sunscreen emulsions with high concentration of UV-filters. *Int J Cosmet Sci*. 2007;29(6):461-71.

Artigo 2

EVALUATION OF SPF AND UVA PROTECTION OF DIFFERENT SUNSCREEN TYPES AND THE CORRELATION WITH THE AMOUNT APPLIED BY CONSUMERS

Lucas Portilho¹ and Gislaine Ricci Leonardi^{1,2}

¹Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

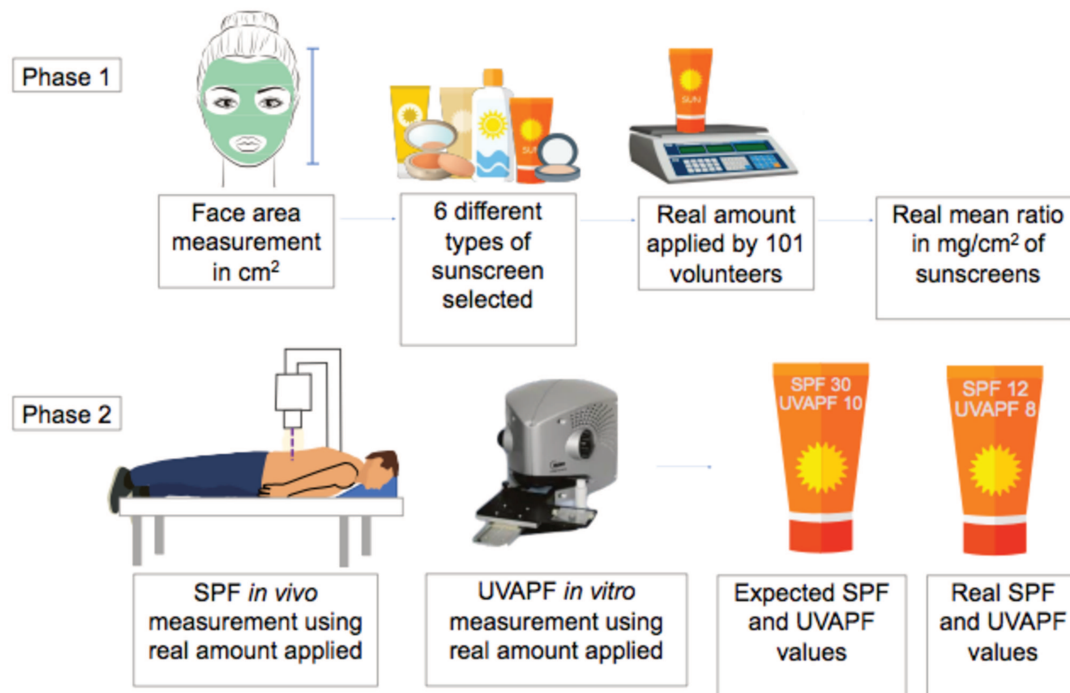
*²Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP,
Brazil*

Abstract

The harmful effects of solar radiation exposure on human skin are well-known. The aim of the study was to evaluate the correlation between the real amount of sunscreen applied by consumers and also to evaluate the Sun Protection Factor (SPF) and UVA protection factor (UVAPF) using different types of sunscreens. The study was divided into 2 phases. Phase 1 evaluated the face area of 101 volunteers and the amount applied of 6 types of different commercial facial sunscreens. In phase 2, the real SPF and UVAPF were evaluated through globally validated methodologies. The amount applied was directly related to the type of sunscreen. The SPF and UVAPF values were inferior in all products when compared to the SPF described in the label. Sunscreen type had a direct connection with the amount applied. The study showed that the amount of sunscreen used in the current methodologies did not represent the real amount applied by consumers. The misleading protection provided by some types of sunscreen is a risk to public health since the protection indicated in the label was not reached. The study

proved that depending on the sunscreen type, a large quantity of radiation would reach the skin, increasing the risk of skin alterations.

Graphical abstract



Keywords: sunscreen, sun protection, skin cancer, amount, application

1. Introduction

The harmful effects of solar radiation exposure on human skin are well known. Acute effects of UV radiation include erythema, pigment darkening, vitamin D synthesis, tanning, and photoimmunosuppression. Chronic effects include photoaging and photocarcinogenesis (Mancuso *et al.*, 2017).

Terrestrial solar ultraviolet (UV) radiation (UVR) (295–400 nm) comprises UVA (320–400 nm) and UVB (280–320 nm). UVC (100–280 nm) does not reach the Earth's surface because it is completely absorbed by stratospheric ozone. UVB accounts for no more than about 5% of terrestrial UVR, but its effects are typically much greater than those of

UVA. The intensity of UVB peaks at around midday, whereas that of UVA remains fairly consistent throughout the day (Young *et al.*, 2017).

An important property of UVR that separates it from the visible spectrum is that UV light can ionize molecules and thereby induce chemical reactions. There are a variety of molecules within the skin that can absorb this energy and be chemically altered by it. One of the major UV-absorbing molecules is DNA itself. Over time, the absorption of ionizing radiation by a cell's DNA will result in the accumulation of genetic mutations and eventually the malignant transformation of the cell (Maverakis *et al.*, 2010). UVR can also damage the DNA, cause immunosuppression, chemical and histological alterations in the epidermis, early photoaging, cataracts, and carcinogenesis, among others (Balogh *et al.*, 2011).

Solar UVR causes skin cancers derived from epidermal melanocytes (melanoma) and keratinocytes (basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)) (Young *et al.*, 2018). UVB radiation predominantly results in the formation of pyrimidine dimers and 6–4 photoproducts, whereas the predominant effect of UVA radiation is oxidative damage to DNA (Mancuso *et al.*, 2017).

A Norwegian study published in 2017 concluded that UVR exposure seemed to be a significant contributor to the elevated risk of skin cancer observed in North Sea offshore workers (Stenehjem *et al.*, 2017). In France, a study showed that melanoma, BCC, and SCC were associated with different sun exposure profiles in women (Savoye *et al.*, 2018). In China, the rise in the incidence of skin cancer is becoming a significant public health problem (Stephens *et al.*, 2018). Skin cancer is a major public health concern in the United States; melanoma, the third most common type of skin cancer, is diagnosed in over 70,000 individuals and causes more than 9000 deaths each year (Holman *et al.*, 2018).

Cumulative epidemiologic data from Europe, Canada, and the United States indicate a continuous and dramatic increase in incidence during the last decades. The highest incidence rates have been reported in New Zealand with 50 cases per 100,000 persons

and Australia with 48 cases per 100,000 persons (59 for males and 39 for females in 2011), followed by the US (21.6 new cases per year per 100,000 in 2012) and Europe (13.2 and 13.1 new cases per year, per 100,000 for men and women, respectively) (Apalla *et al.*, 2017).

The incidence of melanoma in Hispanics has risen rapidly in the United States, with Hispanics experiencing more advanced stages of melanoma at diagnosis and poorer disease outcomes than non-Hispanic whites, although the incidence rates are highest among non-Hispanic whites (Apalla *et al.*, 2017) (Holman *et al.*, 2018).

It has been estimated that between 63% and 90% of the cases of melanoma are directly attributable to UV exposure (Olsen *et al.*, 2018).

According to the International Agency of Research on Cancer of the World Health Organization, UVR, including UVA, is carcinogenic to humans. This classification is supported by several lines of evidence, including several epidemiological studies. For example, an association between tanning bed use and melanoma was used to explain an epidemic of melanoma that was observed in Iceland between 1990 and 2006 (Khan *et al.*, 2018).

Regular sunscreen use is significantly associated with a reduced risk of cutaneous melanoma among young adults (Watts *et al.*, 2018) by preventing UVR-induced DNA damage, which is mutagenic photolesion, the basis of most skin cancers (Olsen *et al.*, 2017) (Young *et al.*, 2018).

It is important to emphasize to consumers the necessity of broad-spectrum protection, with coverage of both UVA (320–400 nm) and UVB (290–320 nm) radiation (Mancuso *et al.*, 2017).

Although there are reviews indicating that sunscreens use is not associated with the risk of malignant melanoma (Xie *et al.*, 2015) (Silva *et al.*, 2018), none of them have considered the absence of the obligation of presence of UVA filters in sunscreen before 2006 and the incorrect amount of application by consumers (Stenberg and Larko, 1985) (Bech-Thomsen and Wulf, 1992) (Azurdia *et al.*, 1999) (Autier *et al.*, 2001) (Tuchinda *et*

al., 2006) (Reich *et al.*, 2009) (Yang *et al.*, 2009) (Bauer *et al.*, 2010) (Heerfordt *et al.*, 2018).

Studies have shown that individuals apply less than the 2 mg/cm² lotion sunscreen to achieve the labeled SPF (Novick *et al.*, 2015). A recent study revealed the inefficacy protection of sub-optimal application of sunscreens when applied 0.75 mg/cm² (Young *et al.*, 2018). The amount of sunscreen used in sun protection factor (SPF) and UVA protection factor (UVAPF) *in vivo* tests is 2 mg/cm² (**Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24442:2011. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of sunscreen UVA protection; Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24444:2010. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of the sun protection factor (SPF)**).

However, several studies published in the literature show that the amount of sunscreen applied by users varies from 0.39 to 1.3 mg/cm² (Schalka and Reis, 2011). Sunscreens labeled SPF 70 and 100, applied at 0.5 mg/cm², provide an actual SPF value of 19 and 27, respectively; it is still considered as good protection. Sunscreens with SPF 30 or 50, applied at 0.5 mg/cm², provide an actual SPF value of 8.8 and 13.9, respectively. Sunscreens with SPF 30 or 50 may not produce sufficient protection at actual consumer usage levels (Ou-Yang *et al.*, 2012).

Commercial sunscreens consist of various compounds ranging from inorganic mineral pigments to organic chemical absorbents to achieve the required degree of protection against sunlight (Chang *et al.*, 2015).

Regulatory standards for sunscreens differ around the world. In the United States, sunscreens are regarded as over-the-counter drugs and in Canada, they are considered drugs unless they contain only titanium dioxide, zinc oxide, or para-aminobenzoic acid, where they are defined as "natural health products" (This policy is currently under review by Health Canada). Most sunscreens in Australia, including primary sunscreens with SPF 4 or higher, are regarded as "therapeutic goods" and must be registered with the Australian Register of Therapeutic Goods. Elsewhere, including the European Union,

China, India, Japan, and members of Association of Southeast Asian Nations and Mercado Comun del Sur in South America, sunscreens are defined as cosmetics (Young *et al.*, 2017).

The most common method for evaluating sunscreen protection potential is the measure of their efficacy to prevent sunburn, based on the ratio of the minimal erythral dose of the protected skin vs. the unprotected skin. However, to achieve the degree of photoprotection mentioned on the label, at least 2 mg/cm² of the sunscreen must be applied (Jeanmougin *et al.*, 2014).

Published by the *International Standards Organization* (ISO) in 2010, the ISO 24444 determines the *in vivo* methodology for SPF which was adopted as a standard guideline in most of the regions, including Europe, Canada, Australia, and Japan. In the same year, Food and Drug Administration (FDA) published the new rule to prove the efficacy of sunscreen which is likely ISO 24444. Both methodologies describe the amount of 2 mg/cm² during the tests (Wang and Lim, 2011).

Table 1 shows the regions and the current methodologies to prove the efficacy of sunscreen before the companies launch it in the market (Young *et al.*, 2017).

During the last years, an internationally acknowledged *in vitro* SPF measurement could not be established mainly due to bad reproducibility, in contrast to the evaluation of the UVA *in vitro* protection, where the results are adjusted to the *in vivo* measurements (Batzner *et al.*, 2016). In 2012, ISO published the ISO 24442 to determine the UVA protection factor through the *persistent pigment darkening* (PPD) methodology. In 2012, ISO published the ISO 24443 which specifies an *in vitro* procedure to characterize the UVA protection of sunscreen products. The method describes the amount of 1.3 mg/cm² in a Polymethyl Methacrylate (PMMA) plate.

Table 1. Current methodologies to determine SPF and UVA protection in different regions (Young *et al.*, 2017).

REGION	SPF <i>in vivo</i>	UVAPF <i>in vivo</i>	UVAPF <i>in vitro</i>
Europe	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
United states	FDA 2011	Não necessário	FDA 2011
Canada	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
Mexico	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
MERCOSUR*	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
	FDA 2011		ISO 24443:2012
South Africa	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
India	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	FDA 2011
	FDA 2011		ISO 24443:2012
Japan	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	Não necessário
Korea	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	Não necessário
ASEAN [†]	ISO 24444:2010	ISO 24442:2011	ISO 24443:2012
Australia	ISO 24444:2010	Não necessário	ISO 24443:2012

[†] Brunei, Camboja, Indonésia, Laos, Malásia, Myanmar, Filipinas, Singapura, Tailândia, and Vietnam.

*Argentina, Brazil, Paraguay, Uruguay, and Venezuela.

SPF and UVA protection values are based on a correlation between the mass applied and the area in cm² (2 mg/cm² and 1.3 mg/cm², respectively). The evaluation of the real amount applied by consumers and its correlation with the amount applied during the tests is important to ensure high protection against the harmful effects of UVR.

The objectives of the present study were to evaluate the face area of 101 women and the real amount applied of 6 different sunscreens, followed by evaluation of the real SPF and UVA protection using most used methodologies globally (SPF *in vivo* and UVA protection *in vitro*).

2. Materials and methods

The study was performed in two phases. Phase 1 evaluated the face area of 101 women aged 18 to 70 (m=37.13) and the real amount applied of 6 different sunscreens. Phase 2 evaluated the real SPF and UVA protection values through validated methodologies based on the real amount applied by volunteers.

2.1. Phase 1

Evaluation of the face area of 101 volunteers and the amount of sunscreen applied.

We developed a methodology using sodium alginate, due to its properties to form a flexible and easy to handle hard gel after getting dried in contact with water. The procedure is summarized in **Fig. 1**.

2.1.1. Materials

Sodium alginate brand Avagel[®] was obtained from the supplier Dentsply Sirona. Regular purified water was used to disperse the sodium alginate.

2.1.2. Volunteers

A total of 101 healthy female volunteers participated in the study. The characteristics of the volunteers are summarized in **Table 2**. Ethical approval for the study was obtained from the ethical committee of the Instituto de Pesquisa Clínica Integrada LTDA (IPCLIN), Brazil (protocol number: CAAE: 60961816.3.0000.8021). Written informed consent according to the latest Declaration of Helsinki was obtained from all volunteers. Inclusion criteria were: healthy females aged between 18 and 70 years old, phototypes I to V, and sunscreen user. Exclusion criteria were: any kind of skin disease, pregnant or lactancy, immunodeficiency, or allergy of sunscreen ingredients.

Table 2. Volunteer baseline characteristics.

Female	
Age (years)	37.13 ± 12.8 Mean ± SD (standard deviation)
Phototypes	I to V

2.1.3. Procedure to measure skin face area

2.1.4. Mask preparation

Eighteen grams of sodium alginate brand Avagel[®] from Dentsply Sirona was dissolved in 50 ml of water in room temperature, mixed manually using a plastic scraper until

complete homogenization. The resulting viscous gel was applied immediately on the face of volunteer avoiding eyes, lips, and neck.

2.1.5. Measure the circumference and area

After the mask was completely dried, it was removed from the face and placed at a flat clean area. A flexible wire was used to measure the circumference of the mask.

Eq. 1 $C = 2\pi R$ (C = circumference; $\pi = 3.14159$; R = radius) was used to calculate the radius. To calculate the area, Eq.2 $A = \pi R^2$. (A = area; $\pi = 3.14159$; R = radius) was used.

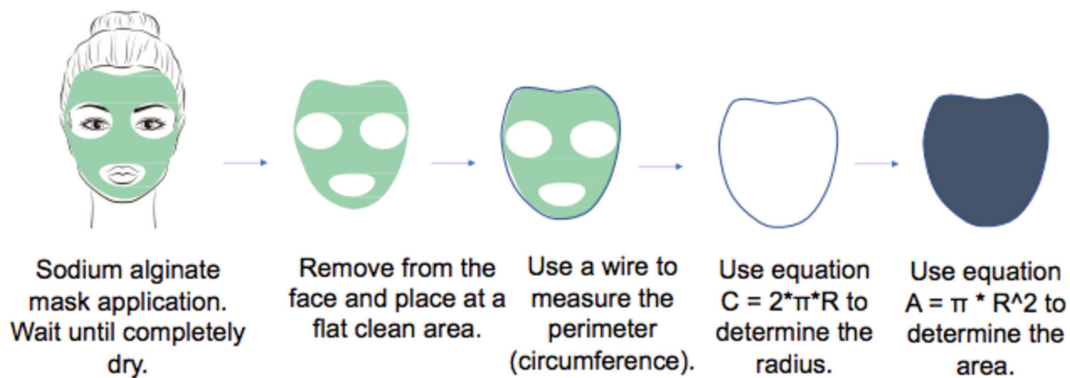


Fig. 1. Summarized description to measure the volunteers' face area. (C = circumference; $\pi = 3.14159$; R = radius; A = area)

2.2. Procedure to determine the amount applied

2.2.1. Materials

Six types of facial sunscreen were selected (see **Table 3**).

2.2.2. Study design

After the skin area measurement, the 101 Volunteers were randomized using simple randomization to apply 6 different facial sunscreens. The selection of sunscreens was based on the variety of products offered in the market.

Table 3. Sunscreen type, appearance, viscosity, vehicle, and qualitative composition of active substances.

Sunscreen	Type	Active substances	Appearance	Vehicle
A	Facial compact cream SPF 30 (pancake)	Ethylhexyl methoxycinnamate; Titanium dioxide; Titanium dioxide [nano]	Solid	Wax
B	Facial stick SPF 45	Titanium dioxide	Solid	Wax
C	Facial compact powder SPF 30	Ethylhexyl methoxycinnamate; zinc oxide;	Solid	Talc
E	Facial mousse SPF 30	Ethylhexyl methoxycinnamate; diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate; ethylhexyl triazone; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	Viscous emulsion	Silicone base
F	Facial fluid SPF 35	Homosalate; Ethylhexyl methoxycinnamate; Ethylhexyl triazone; Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine; Titanium dioxide	Fluid emulsion	Silicone-Ester base
D	Facial lotion SPF 30	Benzophenone-3; Titanium dioxide; homosalate; ethylhexyl salicylate; ethylhexyl methoxycinnamate; bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	Viscous emulsion	Oil-in-water emulsion

2.2.3. Product application

The volunteers were instructed verbally to apply the products according to their daily habits. The sunscreens were previously weighted, and the data were recorded. After the application, the sunscreens were weighted again to make sure the total amount was applied.

Product application rate means for each sunscreen in mg/cm² is described in **Table 4**.

2.3. Determination of SPF and UVAPF

2.3.1. Determination of SPF

The assessments of the SPF *in vivo* were carried out on a group of 10 human volunteers aged between 18 and 50 years, with skin types I and II (determined according to ITA^o values, individual typology angles, which is a colorimetric prediction of Minimal Erythema Dose (MED), according to the 24444:2010 (Sun protection test methods. *In vivo* determination of the SPF)). Written informed consent according to the latest Declaration of Helsinki was obtained from all volunteers. Inclusion criteria were: Individuals over the age of consent, free of any dermatological or systemic disorder which would interfere with the results, who have completed a preliminary medical

history evaluation, who have read, understood, and signed an informed consent document relating to the specific study to which they are subscribing, and with no known abnormal response to sunlight. Exclusion criteria were: Individuals taking medication which in the opinion of the investigator would mask or interfere with the results, individuals with chronic skin allergies, suntan or sunburn, abnormal reaction to the sun, pregnant or lactating females, and subjects who have participated in an SPF study within the last two months.

Each sunscreen was assessed by using 2 mg/cm² (amount described in the ISO methodology) and using the real amount applied by volunteers in Phase 1. Samples of formulations (2 mg/cm² and real amount applied) were spread evenly on the untanned skin of the midback (25 cm²). About 15 min later, the areas were exposed to 25% increments of radiation from the solar simulator (UVA/UVB xenon arc lamp). The MED was determined 16-24 h later. The individual SPF was calculated as the ratio of MEDs in protected and unprotected skin, respectively.

To avoid a misleading on results and to make sure all sunscreens were stable and still provided protection, we ran all tests using both the amounts determined in ISO methodologies and the real amount obtained in phase 1.

The SPF values of each sunscreen considering the real amount applied by volunteers and the amount determined in ISO methodologies are described in **Table 5**.

2.3.2. Determination of UVAPS

The UVA *in vitro* was assessed using ISO 24443:2012 (*Determination of sunscreen UVA photoprotection in vitro*). The methodology was based on the film application of sunscreen on PMMA plates. After drying, the UV Spectrum was measured. Then, the plates were exposed to UV light equivalent to the expected in-use performance of the sunscreen. The UV Spectrum was then re-measured. The UVAPF, as well as the Critical Wavelength, could be determined and both broad spectrum and UVA ratio were calculated from that data.

The UVAPF values of each sunscreen considering the real amount applied by volunteers and the amount determined in ISO methodologies are described in **Table 5**.

2.4. Statistical analysis

STATA Software version 13.1 (Stata Corp, Texas, USA) was used to analyze the results. To evaluate the differences between the amount applied of different sunscreens, data was analyzed using ANOVA statistical method for a variance, followed by the Bonferroni test. Student's t-test was used to evaluate the differences between SPF and UVAPF considering the correct and the real amount applied.

3. Results and discussion

As expected, the results showed a sub-optimal application of all forms of sunscreen, but for the first time a study compared 6 different types of facial sunscreen and confirmed the amount applied is directly associated with the sunscreen type. The results showed a great variation in the application ratio of the products.

Table 4 summarizes the total average of product application ratio for each sunscreen evaluated.

3.1 Amount of sunscreen applied

Volunteers were more likely to use high amounts of sunscreens respectively in lotions, mousses, fluids, sticks, compact creams, and compact powder.

Real amount application of the compact facial cream SPF 30 was 81% less than recommended amount used in official methodology ISO 24444, facial stick SPF 45 was applied 60% less, while facial compact powder SPF 30 was applied 93% less, facial lotion SPF 30 was applied 35% less, facial mousse SPF 30 was applied 59% less, and facial fluid SPF 35 was applied 55% less. All differences were statistically significant ($p < 0.000$).

Healthcare professionals must advise their patients not to use sunscreens in sticks, compact creams, and compact powder as prior protection, except to reapply during the day, since these three types showed the worst results considering the amount of application.

At the beginning of our study, we expected the fluid sunscreen could be applied in high amounts since its sensorial was very pleasant. Conversely, due to its high spreadability, consumers tend to apply less, since small amounts of this type of fluids are able to reach a great area of the skin. The mousse sunscreen showed a very similar scenario. Since the silicon base provided a very dry touch, volunteers were expected to apply high amounts, but the mean ratio was 0.8210 mg/cm². Regarding sunscreen in powder or compact cream, low protection was expected compared to the other types of sunscreens, but the study showed a worse value than we hypothesized in the beginning.

Table 4. Product application rate means for each sunscreen measured in mg/cm².

Sunscreen	Real amount applied/area ratio	Amount applied/area ratio according to ISO 24444	p-value (S)	Variation (%)	Variation between the groups*
Facial compact cream SPF 30 (pancake)	0.3886 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 81%	p<000.0
Facial stick SPF 45	0.7935 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 60%	
Facial compact powder SPF 30	0.1508 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 93%	
Facial mousse SPF 30	0.8210 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 59%	
Facial fluid SPF 35	0.9074 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 55%	
Facial lotion SPF 30	1.3093 mg/cm ²	2 mg/cm ²	<0.000	- 35%	

* difference was verified by the ANOVA (Variance Analysis) Test, followed by the Bonferroni Test. Significant differences was considered for p-values lower than 0.05.

3.2.SPF and UVAPF results

Sunscreens are tested before being launched in the market to determine the SPF and UVAPF. The ISO and FDA evaluation standards are accepted by many countries around the world (**Table 1**). Although there is more than one methodology, ISO 24444: 2010 is widely used. Although the FDA methodology is used in the United States, both apply a standard dose of sunscreen of 2 mg/cm² for *in vivo* testing. Globally, the commonly used UVA protection assessment is ISO 24443: 2012, an *in vitro* test to determine the

protection against UVA radiation. The amount applied, determined in ISO 24443: 2012 *in vitro* test, is 1.3 mg/cm² which is equivalent to 2 mg/cm² determined in ISO 24442: 2011 *in vivo* test.

Using the real amount obtained in phase 1, it was possible to evaluate the real SPF and UVAPF.

3.2.1 SPF results

All six sunscreens showed less protection compared to the SPF value described on the label and when compared to the results obtained using 2 mg/cm².

The variation was higher in facial compact powder and compact cream (-87% and -83%, respectively) followed by facial stick, fluid, mousse, and lotion (-61%, -63%, -55%, and -28%, respectively). It is important to note that the real protection of stick, considering the real amount applied, was SPF 22.2. Even showing -63% less protection, because of its high SPF 45, we could observe the great protection. Knowing that consumers do not apply the correct amounts of sunscreens, guide them to choose a sunscreen with high SPF values became an important strategy to guarantee high protection.

The facial powder showed the worst results, and because of its dry touch, most women prefer this kind of sunscreen. But the application could be a risk since no protection was observed. The indication of this kind of product must be only after a lotion sunscreen or to be applied in higher amounts.

3.2.2. UVAPF results

Most countries' legislation do not obligate companies to describe the UVA protection values on the label. Under the correct amount determined in ISO 24443, all sunscreens showed UVAPF equivalent to 1/3 of SPF value described on the label, which is the recommendation in many countries. Skin photoaging is caused by cumulative UVA exposure that leads to dermal matrix alterations associated with impaired fibroblast

functions (Nakayai *et al.*, 2018). Sunscreen with high UVAPF is recommended to avoid dermal matrix aging.

The correlation between the amount applied was also observed in UVAPF test. The higher variations were observed in compact powder and compact cream (-84% and -74%, respectively) followed by facial stick, fluid, mousse, and lotion (-73%, -52%, -44%, and -34%, respectively).

Table 5. SPF and UVAPF values of each sunscreen considering the real amount applied by volunteers and the amount determined in ISO methodologies.

Applied by Volunteers and the amount determined in ISO methodologies.										
Product		SPF values (ISO 24444) 2 mg/cm ²	SPF using real amount applied by volunteers	p-value (S)	Variation (%)	UVA values (ISO 24443) 1.3 mg/cm ²	PF (ISO 1.3 applied by volunteers)	UVAPF using real amount applied by volunteers	p-value (S)	Variation (%)
Facial compact cream SPF 30 (pancake)		SPF 40.7	SPF 6.9	<0.000	- 83%	UVAPF 15.3		UVAPF 4	<0.000	- 74%
Facial Stick SPF 45		SPF 56.2	SPF 22.1	<0.000	- 61%	UVAPF 30.0		UVAPF 8.0	<0.000	- 73%
Facial compact powder SPF 30		SPF 15.6	SPF 2.1	<0.000	- 87%	UVAPF 12.8		UVAPF 2.0	<0.000	- 84%
Facial Mousse SPF 30		SPF 28.2	SPF 12.8	<0.000	- 55%	UVAPF 15.3		UVAPF 8.5	<0.000	- 44%
Facial Fluid SPF 35		SPF 41.9	SPF 15.4	<0.000	- 63%	UVAPF 37.3		UVAPF 18.0	<0.000	- 52%
Facial lotion SPF 30		SPF 28.2	SPF 20.4	<0.000	- 28%	UVAPF 14		UVAPF 9.3	<0.000	- 34%

The results of the present work proved that the correct application of the sunscreen did not really occur, and it depended on the type of product used. After the measurement of the face area of 101 volunteers, the amount of sunscreen applied by each volunteer on the face was evaluated. We selected the worldwide used methodologies to analyze the real value of SPF and UVAPF according to the quantities obtained in the previous evaluation. Depending on the type of sunscreen, solar radiation passes through the film formed by the sunscreen, as shown in the SPF and UVAPF tests performed with the real amount of product applied, which may lead to skin photoaging, spots, premature dermal matrix lesion, and mutations and DNA lesions (Young *et al.*, 2018). Among the types of facial photoprotectors available in the market, the lotion version offered best results, providing more protection, followed by the mousse version, facial fluid, facial stick,

compact cream (pancake), and finally the compact powder. The amounts used in the official SPF and UVAPF methodologies should be reviewed, or new methodologies should be developed to evaluate sunscreens according to the type of product since it directly impacts the amount applied. The use of products with higher SPF and UVAPF were also indicated. One example is the facial stick, which despite being applied 60% less than it should have been, still offered SPF 22.1 and UVAPF 8.

4. Conclusion

The present study has proven, through current and globally used methodologies, that the application of sunscreen by consumers is 35% to 93% less than it should be. It leads, in some cases, to a drastic reduction of the protection value described on the label.

The study concluded that the application of facial photoprotectors by consumers was below the recommended value 2 mg/cm^2 . Sunscreen type had a direct connection with the amount applied. The study showed the amount of sunscreen used in the current methodologies did not represent the real amount applied by consumers. The misleading protection provided by some types of sunscreen is a risk to public health since the protection indicated on the label was not reached. The study proved that depending on sunscreen type, a large quantity of radiation would reach the skin, increasing the risk of alterations. The amount of sunscreen used in current methodologies did not represent the real quantity applied by consumers. Campaigns should be done by surveillance agencies to clarify the consumers to choose the correct sunscreen. The false sense of protection provided by some sunscreens is a health risk to the population since none of them reaches the protection indicated on the label.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

APALLA, Z. et al. Epidemiological trends in skin cancer. **Dermatol Pract Concept**, v. 7, n. 2, p. 1-6, Apr 2017. ISSN 2160-9381 (Print) 2160-9381. DOI: 10.5826/dpc.0702a01

AUTIER, P. et al. Quantity of sunscreen used by European students. **Br J Dermatol**, v. 144, n. 2, p. 288-91, Feb 2001. ISSN 0007-0963 (Print) 0007-0963. DOI:10.1046/j.1365-2133.2001.04016.x

AZURDIA, R. M. et al. Sunscreen application by photosensitive patients is inadequate for protection. **Br J Dermatol**, v. 140, n. 2, p. 255-8, Feb 1999. ISSN 0007-0963 (Print) 0007-0963. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02658.x

BALOGH, T. S. et al. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 4, p. 732-42, Jul-Aug 2011. ISSN 0365-0596. DOI: 10.1590/S0365-05962011000400016

BATZER, J. et al. The 'Dispersal Rate' - a product dependent characteristic to predict the reliability of the calibrated in vitro SPF on WW5 plates. **Int J Cosmet Sci**, v. 38, n. 3, p. 294-304, Jun 2016. ISSN 0142-5463. DOI: 10.1111/ics.12293

BAUER, U.; O'BRIEN, D. S.; KIMLIN, M. G. A new method to quantify the application thickness of sunscreen on skin. **Photochem Photobiol**, v. 86, n. 6, p. 1397-403, Nov-Dec 2010. ISSN 0031-8655. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00816.x

BECH-THOMSEN, N.; WULF, H. C. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 9, n. 6, p. 242-4, Dec 1992. ISSN 0905-4383 (Print) 0905-4383.

CHANG, N. I.; YOO, M. Y.; LEE, S. H. Determination of fourteen sunscreen agents in cosmetics using high-performance liquid chromatography. **Int J Cosmet Sci**, v. 37, n. 2, p. 175-80, Apr 2015. ISSN 0142-5463. DOI: 10.1111/ics.12171

HEERFORDT, I. M. et al. Sunscreen use optimized by two consecutive applications. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0193916, 2018. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0193916

HOLMAN, D. M.; FREEMAN, M. B.; SHOEMAKER, M. L. Trends in Melanoma Incidence Among Non-Hispanic Whites in the United States, 2005 to 2014. **JAMA Dermatol**, v. 154, n. 3, p. 361-362, Mar 1 2018. ISSN 2168-6068. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.5541

JEANMOUGIN, M.; BOULOC, A.; SCHMUTZ, J. L. A new sunscreen application technique to protect more efficiently from ultraviolet radiation. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 30, n. 6, p. 323-31, Dec 2014. ISSN 0905-4383. DOI: 10.1111/phpp.12138

KHAN, A. Q.; TRAVERS, J. B.; KEMP, M. G. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. **Environ Mol Mutagen**, v. 59, n. 5, p. 438-460, Jun 2018. ISSN 0893-6692. DOI: 10.1002/em.22176

MANCUSO, J. B. et al. Sunscreens: An Update. **Am J Clin Dermatol**, v. 18, n. 5, p. 643-650, Oct 2017. ISSN 1175-0561. DOI: 10.1007/s40257-017-0290-0

MAVERAKIS, E. et al. Light, including ultraviolet. **J Autoimmun**, v. 34, n. 3, p. J247-57, May 2010. ISSN 0896-8411. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.11.011

NAKYAI, W. et al. Effects of Repeated UVA Irradiation on Human Skin Fibroblasts Embedded in 3D Tense Collagen Matrix. **Photochem Photobiol**, v. 94, n. 4, p. 715-724, Jul 2018. ISSN 0031-8655. DOI: 10.1111/php.12895

NOVICK, R. et al. Factors that influence sunscreen application thickness and potential preservative exposure. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 31, n. 4, p. 212-23, Jul 2015. ISSN 0905-4383. DOI: 10.1111/phpp.12171

OLSEN, C. M. et al. Prevention of DNA damage in human skin by topical sunscreens. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 33, n. 3, p. 135-142, May 2017. ISSN 0905-4383. DOI: 10.1111/phpp.12298

Olsen, C.M. et al. How many melanomas might be prevented if more people applied sunscreen regularly? **Br J Dermatol**, v. 178, n. 1, p. 140-147, Jan 2018. ISSN 0007-0963. DOI: 10.1111/bjd.16079

OU-YANG, H. et al. High-SPF sunscreens (SPF $\geq$ 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. **J Am Acad Dermatol**, v. 67, n. 6, p. 1220-7, Dec 2012. ISSN 0190-9622. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.029

REICH, A. et al. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 25, n. 5, p. 242-244, 2009/10/01 2009. ISSN 0905-4383. Available at: < <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2009.00450.x> >. Accessed on: 2018/09/16.

SAVOYE, I. et al. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. **J Epidemiol**, v. 28, n. 1, p. 27-33, Jan 5 2018. ISSN 0917-5040. DOI: 10.2188/jea.JE20160166

SCHALKA, S.; REIS, V. M. Sun protection factor: meaning and controversies. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 3, p. 507-15, May-Jun 2011. ISSN 0365-0596. DOI: 10.1590/S0365-05962011000300013

SILVA, E. S. D. et al. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Dermatol**, v. 28, n. 2, p. 186-201, Apr 1 2018. ISSN 1167-1122. DOI: 10.1684/ejd.2018.3251

STENBERG, C.; LARKO, O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. **Arch Dermatol**, v. 121, n. 11, p. 1400-2, Nov 1985. ISSN 0003-987X 0003-987x. DOI:10.1001/archderm.1985.01660110048013

STENEHJEM, J. S. et al. Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. **Occup Med (Lond)**, v. 67, n. 7, p. 569-573, Oct 1 2017. ISSN 0962-7480. DOI: 10.1093/occmed/kqx110

STEPHENS, P. M. et al. Skin Cancer Knowledge, Attitudes, and Practices among Chinese Population: A Narrative Review. **Dermatol Res Pract**, v. 2018, p. 1965674, 2018. ISSN 1687-6105 (Print) 1687-6113. DOI: 10.1155/2018/1965674

Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24442:2011. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of sunscreen UVA protection.

Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24444:2010. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of the sun protection factor (SPF).

TUCHINDA, C. et al. Novel emerging sunscreen technologies. **Dermatol Clin**, v. 24, n. 1, p. 105-17, Jan 2006. ISSN 0733-8635 (Print) 0733-8635. DOI: 10.1016/j.det.2005.09.003

WANG, S. Q.; LIM, H. W. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. **J Am Acad Dermatol**, v. 65, n. 4, p. 863-869, Oct 2011. ISSN 0190-9622. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.07.025

WATTS, C. G. et al. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. **JAMA Dermatol**, v. 154, n. 9, p. 1001-1009, Sep 1 2018. ISSN 2168-6068. DOI: DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.1774

XIE, F. et al. Analysis of association between sunscreens use and risk of malignant melanoma. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 2, p. 2378-84, 2015. ISSN 1940-5901 (Print) 1940-5901.

YANG, H. P. et al. A study of the way in which dermatologists and photosensitive patients apply sunscreen in China. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, v. 25, n. 5, p. 245-9, Oct 2009. ISSN 0905-4383. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00453.x

YOUNG, A. R.; CLAVEAU, J.; ROSSI, A. B. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. **J Am Acad Dermatol**, v. 76, n. 3s1, p. S100-s109, Mar 2017. ISSN 0190-9622. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.038

YOUNG, A. R. et al. Sub-optimal Application of a High SPF Sunscreen Prevents Epidermal DNA Damage in Vivo. **Acta Derm Venereol**, Jun 25 2018. ISSN 0001-5555. DOI: 10.2340/00015555-2992

DISCUSSÃO GERAL

A radiação ultravioleta é um fator de risco primário para desenvolvimento de câncer dos tipos melanoma e não-melanoma e a principal causa do fotoenvelhecimento. Além de carcinogênica, atua como supressor imunológico (9). Os raios UV são absorvidos por ácidos nucleicos, proteínas e outros cromóforos, como porfirinas, flavinas e melanina, desencadeando processos biológicos nas células da pele. A interação do UVB com o DNA induz a formação de ciclobutanopirimidinas (CPDs) e gera estresse oxidativo. A radiação UVA também causa alteração no DNA, o que inclui dano oxidativo nas bases de nucleotídeos, lesão de DNA, *crosslink* de proteínas e formação de pequenas quantidades de CPDs (7, 43).

O câncer de pele é uma preocupação global e o uso de fotoprotetores é citado como uma das formas de reduzir o câncer de pele (9, 10, 12, 13).

O uso do protetor solar reduz o risco de melanoma através da inibição da formação de dímeros de ciclobutano pirimidina, uma fotolesão que é a base para a maioria dos tipos de câncer e previne o dano do DNA induzido pelo ultravioleta (16, 18, 19).

Portanto, é importante enfatizar aos consumidores a necessidade da proteção com amplo espectro, que protejam tanto contra os raios UVA (320 – 400 nm) quanto contra os raios UVB (290 – 320 nm) (1).

O artigo 1 demonstrou que existem diferentes formas de fotoprotetores e que as quantidades aplicadas não são as mesmas utilizadas nos estudos de eficácia, exigidos pelos órgãos reguladores. Os fotoprotetores são testados antes de serem lançados no mercado através de estudo que determina o Fator de Proteção Solar (FPS). Apesar de existir mais de uma metodologia, a ISO 24444:2010 é a mais utilizada globalmente. Embora nos Estados Unidos seja usada a metodologia FDA, ambos aplicam uma dose padronizada de protetor solar de 2 mg/cm² para testes *in vivo*, portanto, os resultados obtidos podem ser considerados para protetores solares americanos também. A avaliação de proteção contra UVA mais utilizada globalmente é a ISO 24443:2012. Trata-se de uma análise *in vitro* para determinar a proteção de um produto contra os raios UVA (2).

Como podemos observar no artigo 1, nenhuma outra publicação comparou anteriormente diferentes formas de fotoprotetores utilizando metodologias globalmente utilizadas.

O artigo 2, foi um trabalho inédito e comprovou que a não aplicação correta do fotoprotetor realmente ocorre e que esse fator depende diretamente do tipo de produto utilizado.

O resultado, segundo descrito na **tabela 4** do artigo 2, comprovou que a aplicação real do creme compacto facial FPS 30 é 81% menor do que utilizado na metodologia oficial. O bastão facial FPS 45 (*stick*) foi aplicado 60% a menos, enquanto o pó compacto facial FPS 30 foi aplicado 93% a menos. A loção facial FPS 30 foi aplicada 35% a menos, o mousse facial FPS 30 foi aplicado 59% a menos e o fluido facial FPS 35 foi aplicado 55% a menos que a quantidade que deveria ser aplicada, de 2 mg/cm². A diferença entre as quantidades aplicadas obtidas foi significativa ($p < 0.000$).

A quantidade menor aplicada resultou na redução do Fator de Proteção Solar e da Proteção UVA de todos os produtos, conforme descrito na **tabela 5** (artigo 2).

A não aplicação correta dos fotoprotetores pode levar a uma falsa sensação de proteção, dependendo do tipo de fotoprotetor, grande parte da radiação solar vai passar através do filme formado pelo fotoprotetor, conforme demonstrado nos testes de FPS e FPUVA realizados com a quantidade real de produto aplicado.

Dentre os tipos de fotoprotetores faciais disponíveis no mercado a versão em loção é aquela que apresenta melhor proteção, se aproximando mais da proteção indicada na rotulagem. Seguido da versão mousse facial, bastão facial, fluido facial, creme compacto (pancake) e, por último, o pó compacto.

As quantidades utilizadas nos estudos de FPS e FPUVA deveriam ser revistas, ou deveriam ser criadas novas metodologias que avaliem os produtos com proteção solar de acordo com o tipo de produto, tendo em vista que a forma do protetor solar impacta diretamente na quantidade aplicada pelo consumidor.

O uso de produtos com FPS e FPUVA mais altos também são indicados. Um exemplo é o protetor em bastão, que apesar de ter sido aplicado 60% a menos do que deveria, ainda apresentou FPS igual a 22,1 e FPUVA igual

a 8. O produto pó compacto, além de não oferecer a proteção indicada na rotulagem, apresentou uma proteção baixíssima em relação as outras versões de fotoprotetores.

CONCLUSÃO

O trabalho concluiu que a aplicação de fotoprotetores faciais pelos consumidores é abaixo da recomendada, de $2\text{mg}/\text{cm}^2$. O tipo de fotoprotetor está diretamente relacionado com a quantidade aplicada e comprovamos que a proteção contra os raios UVB e UVA ficam abaixo daquela indicada na rotulagem e abaixo da proteção obtida quando o produto é aplicado na quantidade determinada nas respectivas metodologias. A forma comercial de loção facial é aquela que mais se aproxima da proteção indicada na rotulagem. Todas as demais versões, creme compacto, bastão, mousse e fluido ficam mais de 50% abaixo da proteção indicada na rotulagem. A quantidade de fotoprotetor utilizada nas metodologias atuais não representa a quantidade real utilizada pelos consumidores. A falsa sensação de proteção proporcionada por alguns protetores solares é um risco para a saúde da população, tendo em vista que nenhum deles alcança a proteção indicada na rotulagem. O estudo comprovou que dependendo do tipo de fotoprotetor, grandes quantidades de radiação entram contato com a pele, aumentando o risco de alterações cutâneas.

REFERÊNCIAS

1. Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. Sunscreens: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):643-50.
2. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3s1):S100-s9.
3. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J247-57.
4. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6):12222-48.
5. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):31-47.
6. Balogh TS, Velasco MV, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):732-42.
7. Emri G, Paragh G, Tosaki A, Janka E, Kollar S, Hegedus C, et al. Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *J Photochem Photobiol B*. 2018;185:169-75.
8. Stenehjem JS, Robsahm TE, Bratveit M, Samuelsen SO, Kirkeleit J, Grimsrud TK. Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. *Occup Med (Lond)*. 2017;67(7):569-73.
9. Brand RM, Wipf P, Durham A, Epperly MW, Greenberger JS, Falo LD, Jr. Targeting Mitochondrial Oxidative Stress to Mitigate UV-Induced Skin Damage. *Front Pharmacol*. 2018;9:920.
10. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, et al. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol*. 2018;28(1):27-33.
11. Holman DM, Freeman MB, Shoemaker ML. Trends in Melanoma Incidence Among Non-Hispanic Whites in the United States, 2005 to 2014. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):361-2.

12. Stephens PM, Martin B, Ghafari G, Luong J, Nahar VK, Pham L, et al. Skin Cancer Knowledge, Attitudes, and Practices among Chinese Population: A Narrative Review. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:1965674.
13. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):1-6.
14. Altieri L, Miller KA, Huh J, Peng DH, Unger JB, Richardson JL, et al. Prevalence of sun protection behaviors in Hispanic youth residing in a high ultraviolet light environment. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):e52-e4.
15. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, Biswas N, Loyalka J, Whiteman DC. How many melanomas might be prevented if more people applied sunscreen regularly? *Br J Dermatol*. 2018;178(1):140-7.
16. Young AR, Greenaway J, Harrison GI, Lawrence KP, Sarkany R, Douki T, et al. Sub-optimal Application of a High SPF Sunscreen Prevents Epider-mal DNA Damage in Vivo. *Acta Derm Venereol*. 2018.
17. Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2018;59(5):438-60.
18. Watts CG, Drummond M, Goumas C, Schmid H, Armstrong BK, Aitken JF, et al. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA Dermatol*. 2018;154(9):1001-9.
19. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, Biswas N, Loyalka J, Whiteman DC. Prevention of DNA damage in human skin by topical sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33(3):135-42.
20. Silva ESD, Tavares R, Paulitsch FDS, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol*. 2018;28(2):186-201.
21. Xie F, Xie T, Song Q, Xia S, Li H. Analysis of association between sunscreens use and risk of malignant melanoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2378-84.
22. Stenberg C, Larko O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol*. 1985;121(11):1400-2.
23. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1992;9(6):242-4.

24. Azurdia RM, Pagliaro JA, Diffey BL, Rhodes LE. Sunscreen application by photosensitive patients is inadequate for protection. *Br J Dermatol.* 1999;140(2):255-8.
25. Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol.* 2001;144(2):288-91.
26. Reich A, Harupa M, Bury M, Chrzaszcz J, Starczewska A. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2009;25(5):242-4.
27. Yang HP, Chen K, Ju M, Chang BZ, Wang LY, Gu H. A study of the way in which dermatologists and photosensitive patients apply sunscreen in China. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(5):245-9.
28. Bauer U, O'Brien DS, Kimlin MG. A new method to quantify the application thickness of sunscreen on skin. *Photochem Photobiol.* 2010;86(6):1397-403.
29. Heerfordt IM, Torsnes LR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunscreen use optimized by two consecutive applications. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193916.
30. Tuchinda C, Lim HW, Osterwalder U, Rougier A. Novel emerging sunscreen technologies. *Dermatol Clin.* 2006;24(1):105-17.
31. Schalka S, dos Reis VM, Cuce LC. The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(4):175-80.
32. Novick R, Anderson G, Miller E, Allgeier D, Unice K. Factors that influence sunscreen application thickness and potential preservative exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(4):212-23.
33. Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24444:2010. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of the sun protection factor (SPF).
34. Schalka S, Reis VM. Sun protection factor: meaning and controversies. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):507-15.
35. Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D. High-SPF sunscreens (SPF $\geq$ 70) may provide ultraviolet protection above minimal

recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1220-7.

36. Chang NI, Yoo MY, Lee SH. Determination of fourteen sunscreen agents in cosmetics using high-performance liquid chromatography. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):175-80.

37. Jeanmougin M, Bouloc A, Schmutz JL. A new sunscreen application technique to protect more efficiently from ultraviolet radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(6):323-31.

38. Wang SQ, Lim HW. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):863-9.

39. Batzer J, Bleckmann A, Lerg H, Schwanke F, Schlager T. The 'Dispersal Rate' - a product dependent characteristic to predict the reliability of the calibrated in vitro SPF on WW5 plates. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38(3):294-304.

40. Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24442:2011. Cosmetics -- Sun protection test methods -- In vivo determination of sunscreen UVA protection.

41. Technical Committee: ISO/TC 217 Cosmetics. ISO 24443:2012 Determination of sunscreen UVA photoprotection in vitro.

42. BRASIL. Resolução RDC nº 30, de 1 de Junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

43. Awad F, Assrawi E, Louvrier C, Jumeau C, Giurgea I, Amselem S, et al. Photoaging and skin cancer: Is the inflammasome the missing link? *Mech Ageing Dev.* 2018;172:131-7.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (página 1 de 3)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO FPS E UVA DE DIFERENTES FORMAS COSMÉTICAS DISPONÍVEIS DE FOTOPROTETORES E SUA CORRELAÇÃO COM A QUANTIDADE REAL APLICADA PELOS CONSUMIDORES_LPG

Pesquisador: Lucas Portilho Geraldo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60961816.3.0000.8021

Instituição Proponente: IPCLIN - INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA INTEGRADA LTDA

Patrocinador Principal: IPCLIN - INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA INTEGRADA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.775.366

Apresentação do Projeto:

O modo com o que a população aplica os fotoprotetores é geralmente inadequada para alcançar o fator de proteção solar (FPS) e proteção UVA descritos no rótulo do produto. A quantidade de fotoprotetor utilizada para a realização do teste de FPS e UVA é de 2 mg/cm², porém a quantidade aplicada pela população varia de 0,5 a 1 mg/cm². A aplicação de forma incorreta de fotoprotetores com FPS 70 e 100 demonstrou promover uma proteção no valor de 19 e 27, respectivamente. Os fotoprotetores podem não fornecer a proteção desejada devido à aplicação de uma quantidade insuficiente do produto e com isso prejudicando os tratamentos preventivos de câncer de pele e fotodano. O objetivo do trabalho é identificar as formas cosméticas disponíveis no mercado e as respectivas quantidades reais aplicadas pela população. Com as quantidades definidas, serão realizadas avaliações in vivo para FPS e avaliações in vitro para UVA. Os resultados demonstrarão a melhor forma cosmética que apresenta maior proteção frente a radiação solar e propor alterações nas metodologias atuais de avaliação de FPS e UVA, pois atualmente, nas metodologias para avaliação de proteção de produtos comerciais, as quantidades utilizadas não refletem a quantidade aplicada pelos consumidores.

Objetivo da Pesquisa:

Pretende-se com este projeto avaliar se a quantidade real de fotoprotetor aplicada proporciona o

Endereço: Rua Leonardo Cavalcante, 314

Bairro: Centro

CEP: 13.201-013

UF: SP

Município: JUNDIAI

Telefone: (11)4497-1315

E-mail: cep@ipclin.com.br

Anexo 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (página 2 de 3)



Continuação do Parecer: 1.775.366

valor de FPS e FPUVA indicado na rotulagem dos produtos com ação fotoprotetora, em 5 diferentes formas cosméticas: loção, spray, pó compacto, pancake e bastão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Há riscos mínimos na pesquisa, e os benefícios esperados sobrepõem-se a eles.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está devidamente desenhado e estruturado, e há riscos mínimos aos participantes da pesquisa.

Haverá acompanhamento por médico dermatologista durante todo o período da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos foram devidamente apresentados e estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_809650.pdf	13/10/2016 11:43:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MESTRADO_LUCAS.pdf	13/10/2016 11:42:31	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_LUCAS.pdf	13/10/2016 11:42:13	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Outros	MESTRADO_LUCAS_Lista_Delegacao_atribuicoes.pdf	13/10/2016 11:41:52	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Orçamento	MESTRADO_LUCAS_ORCAMENTO.pdf	13/10/2016 11:41:10	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Declaração do Patrocinador	MESTRADO_LUCAS_DECLARACAO_PATROCINADOR.PDF	13/10/2016 11:40:40	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MESTRADO_LUCAS_RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR.PDF	13/10/2016 11:40:24	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	MESTRADO_LUCAS_DECLARACAO_INSTITUICAO_RESPONSABILIDADE.PDF	13/10/2016 11:38:02	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Declaração de	MESTRADO_LUCAS_DECLARACAO_I	13/10/2016	Lucas Portilho	Aceito

Endereço: Rua Leonardo Cavalcante, 314

Bairro: Centro

CEP: 13.201-013

UF: SP

Município: JUNDIAI

Telefone: (11)4497-1315

E-mail: cep@ipclin.com.br

Anexo 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (página 3 de 3)



Continuação do Parecer: 1.775.366

Instituição e Infraestrutura	STITUICAO_INFRAESTRUTURA.PDF	11:37:35	Geraldo	Aceito
Cronograma	MESTRADO_LUCAS_CRONOGRAMA.pdf	13/10/2016 11:37:07	Lucas Portilho Geraldo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_LP.PDF	13/10/2016 11:35:50	Lucas Portilho Geraldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUNDIAI, 14 de Outubro de 2016

Assinado por:
Andre David Bloch
(Coordenador)

Endereço: Rua Leonardo Cavalcante, 314
Bairro: Centro
UF: SP Município: JUNDIAI
Telefone: (11)4497-1315

CEP: 13.201-013

E-mail: cep@ipclin.com.br

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 1. (página 1 de 3)

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	IPC-004.01
		01.09.2015

DETERMINAÇÃO DA ÁREA DA FACE E AVALIAÇÃO DA QUANTIDADE DE PROTETOR SOLAR APLICADA HABITUALMENTE POR CONSUMIDORAS BRASILEIRAS

- ✓ Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas e, se concordar, assine este termo de consentimento.
- ✓ Todas as dúvidas surgidas durante e após a pesquisa clínica serão prontamente esclarecidas.

JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

- ✓ Justifica-se a realização do ensaio pela necessidade de comprovar a quantidade média de produto aplicada por área de pele para as consumidoras brasileiras.

OBJETIVO DA PESQUISA

- ✓ O objetivo deste estudo clínico é comprovar a quantidade média de produto aplicada por área de pele para as consumidoras brasileiras.

PROCEDIMENTO DO TESTE

- ✓ A pesquisa será realizada em 101 pessoas;
- ✓ Você virá à Instituição para uma avaliação médica inicial e para verificação da ausência de sinais clínicos iniciais incompatíveis com a inclusão;
- ✓ Caso você atenda aos critérios necessários para o estudo, será aplicada uma máscara no seu rosto.
- ✓ Depois, você receberá um protetor solar para aplicar em seu rosto com acompanhamento de um técnico, de acordo com o seu hábito de uso.

EXIGÊNCIAS DURANTE O PERÍODO DA PESQUISA

- ✓ Você deverá seguir algumas exigências durante o período da pesquisa e somente se concordar deverá assinar este termo de consentimento livre e esclarecido:
 - Não estar grávida ou com intenção de engravidar durante a pesquisa;
 - Não participar em nenhuma outra pesquisa clínica em outra Instituição Proponente de Pesquisa durante a pesquisa;
 - Não utilizar medicações de uso tópico ou sistêmico: qualquer anti-inflamatório; antialérgicos; imunossuppressores (medicamentos que bloqueiam a resposta do sistema de defesa); vitamina A ácida e seus derivados;
 - Não realizar tratamento estético, com esteticista ou médico Dermatologista.

- ✓ **A VISITA TEM DURAÇÃO DE 30 MINUTOS. OS HORÁRIOS E DIAS AGENDADOS DEVEM SER RESPEITADOS.**

- ✓ Todos os itens acima foram lidos e esclarecidos, em voz alta, para os participantes da pesquisa.

DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS PREVISÍVEIS

- ✓ O grau dos riscos associados à pesquisa pode variar de pessoa para pessoa, levando em consideração as diferentes características fisiológicas e pessoais dos participantes. Todas as matérias primas utilizadas no produto são aprovadas para uso tópico e não são tóxicas. Existem desconfortos e riscos mínimos para o participante da pesquisa, entretanto, como qualquer produto, poderá causar reações inesperadas como "vermelhidão", "inchaço", "coceira" e "ardor" nos locais de aplicação deste.

Rubrica do responsável pela aplicação do TCLE:

Rubrica do participante:

IPC-004.01	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Página 1 de 3
------------	--	---------------

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 1. (página 2 de 3)

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	IPC-004.01
		01.09.2015

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- ✓ Minha participação nesta pesquisa garantirá a comprovação a quantidade média de produto aplicada por área de pele para as consumidoras brasileiras.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTENCIA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

- ✓ Garantimos que qualquer reação adversa provocada pelo produto em teste será acompanhada pelo médico dermatologista e/ou especialista responsável pelo projeto e que, se necessário, será fornecida a medicação adequada, atendimento médico, locomoção até o hospital onde será realizado o atendimento e serão pagas pela Instituição a internação e todas as demais despesas que se fizerem necessárias para a garantia da saúde e do bem-estar pleno da sua participação. Em complementação, poderá ser possível a realização de um teste complementar de acordo com as modalidades planejadas pelo responsável da pesquisa.

CONTATO COM O PESQUISADOR E COM O CEP (COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA)

- ✓ No caso de coceira intensa ou outros sinais fortes de irritação, comunique imediatamente comparecendo ao local de aplicação do teste ou pelo telefone (11) 4087-0093 (horário comercial) ou telefone da Dr.^a Leila Bloch (11) 97030-2777.
- ✓ Reclamações ou queixas com relação as pesquisas podem ser feitas diretamente ao Comitê de Ética em Pesquisa no telefone (11) 4497-1315 (**falar com Patrícia**). ATENÇÃO: sempre ligar na Instituição para retirar dúvidas e pedir informações;

GARANTIA DE RECUSA À PARTICIPAÇÃO OU SAÍDA DA PESQUISA

- ✓ Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa se assim eu desejar ou a critério do pesquisador, o que não me causará nenhum prejuízo.
- ✓ Estou livre para não aceitar a minha participação nesta pesquisa.

GARANTIA DE SIGILO

- ✓ Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos na pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada.

GARANTIA DE ENTREGA DE VIA

- ✓ Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma via permanecerá com você (participante da pesquisa) ou seu representante legal e a outra via sob com o pesquisador responsável, ou pela pessoa por ele delegada.

RESSARCIMENTO E DESPESA

- ✓ Você não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma você não terá nenhuma despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Durante o período de sua participação, se houver qualquer despesa adicional de sua parte em relação à condução ou alimentação, você será reembolsado.

Assinatura do participante: _____ Data: ____/____/____

Concordo em participar da pesquisa clínica "DETERMINAÇÃO DA ÁREA DA FACE E AVALIAÇÃO DA QUANTIDADE DE PROTETOR SOLAR APLICADA HABITUALMENTE POR

Rubrica do responsável pela aplicação do TCLE:

Rubrica do participante:

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 1. (página 3 de 3)

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	IPC-004.01
		01.09.2015

CONSUMIDORAS BRASILEIRAS e declaro ter sido esclarecido sobre todos os itens acima. Concordo que um representante do Patrocinador possa estar presente durante algumas etapas da pesquisa.

TESTEMUNHA (Preencher apenas quando o participante não for alfabetizado) Eu, _____ (Nome completo, sem abreviação) Assinatura da testemunha: _____ Data: ____/____/____
--

Ass. do Resp. por aplicar o TCLE: _____ Data: ____/____/____

Rubrica do responsável pela aplicação do TCLE:

Rubrica do participante:

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 2. (página 1 de 3)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR
✓ Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas e, se concordar, assine este termo de consentimento. ✓ Todas as dúvidas surgidas durante e após a pesquisa clínica serão prontamente esclarecidas.
JUSTIFICATIVA DA PESQUISA
✓ Justifica-se a realização do ensaio pela necessidade de comprovar, em condições reais de uso, a segurança e a eficácia do produto teste em seus usuários finais, seres humanos.
OBJETIVO DA PESQUISA
✓ Determinar o fator de proteção solar (FPS) de um produto e verificar se ele é resistente à água.
PROCEDIMENTO DO TESTE
✓ A pesquisa será realizada em 10 pessoas; ✓ Resumo da metodologia: As pessoas que constituem o grupo de estudo são aquelas com a pele branca e sensibilidade ao sol (ficam vermelhas facilmente). No primeiro dia, pelo menos 3 áreas de 5x7 cm ou de 5x10 cm são marcadas nas costas com uma caneta dermatológica e um produto será aplicado em cada área. Você recebe uma dose controlada de luz ultravioleta baseada na sua sensibilidade para determinar o Fator de Proteção Solar dos produtos testados. No segundo dia, retorna-se ao Instituto no horário combinado apenas para avaliação.
EXIGÊNCIAS DURANTE O PERÍODO DA PESQUISA
✓ Você deverá seguir algumas exigências durante o período da pesquisa e somente se concordar deverá assinar este termo de consentimento livre e esclarecido: ○ Não estar grávida ou com intenção de engravidar durante a pesquisa; ○ Não participar em nenhuma outra pesquisa clínica em outra Instituição Proponente de Pesquisa durante a pesquisa; ○ Não alterar hábitos cosméticos, de higiene, de dieta e de exercícios; ○ Não alterar o tratamento hormonal, nem o método contraceptivo medicamentoso; ○ Não utilizar medicações de uso tópico ou sistêmico: qualquer anti-inflamatório; antialérgicos; imunossuppressores (medicamentos que bloqueiam a resposta do sistema de defesa); vitamina A ácida e seus derivados; ○ Não realizar tratamento estético, com esteticista ou médico Dermatologista; ○ Não permitir que outra pessoa use o seu produto da pesquisa; ○ Não aplicar produtos parecidos na região de aplicação do produto da pesquisa. ○ Em caso de tratamento médico durante a pesquisa, qualquer que seja, informar imediatamente ao responsável pela pesquisa;
✓ A PRIMEIRA VISITA TEM DURAÇÃO DE 4 HORAS; A SEGUNDA VISITA TEM DURAÇÃO DE 30 MINUTOS. OS HORÁRIOS E DIAS AGENDADOS DEVEM SER RESPEITADOS. ✓ NÃO SERÁ TOLERADO ATRASO SUPERIOR A 30 MINUTOS. ✓ Todos os itens acima foram lidos e esclarecidos, em voz alta, para os participantes da pesquisa.
DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS PREVISÍVEIS
✓ O grau dos riscos associados a pesquisa pode variar de pessoa para pessoa, levando em consideração as diferentes características fisiológicas e pessoais dos participantes. Todas as matérias primas utilizadas no produto são aprovadas para uso tópico e não são tóxicas. Existem desconfortos e riscos mínimos para o participante da pesquisa, entretanto, como qualquer produto, poderá causar reações inesperadas como "vermelhidão", "inchaço", "coceira" e "ardor" nos locais de aplicação deste. ✓ Os riscos previstos para este tipo de estudo são: a possível manifestação de uma alergia a um determinado produto cosmético ou o possível aparecimento de uma irritação no local de aplicação, na forma de vermelhidão da pele ou coceira. Se isto ocorrer, a aplicação do produto será suspensa, sendo colocada à sua disposição toda a assistência que se fizer

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 2. (página 2 de 3)

necessária. Formação de marcas vermelhas e/ou escurecidas, decorrentes de queimaduras ocorridas ao longo do teste, possivelmente acompanhadas de desconforto devido ao bronzeamento nas áreas expostas à luz poderão ocorrer, durando de alguns dias a alguns meses (dependendo do indivíduo). A queimadura que ocorre é semelhante à que ocorre pela exposição excessiva ao sol sem a devida proteção. Recomenda-se a não exposição ao sol até o desaparecimento das marcas.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- ✓ Minha participação nesta pesquisa garantirá a comprovação da eficácia do produto na proteção solar; garantindo à comunidade um produto seguro e eficaz.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTENCIA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

- ✓ Garantimos que qualquer reação adversa provocada pelo produto em teste será acompanhada pelo médico dermatologista e/ou especialista responsável pelo projeto e que, se necessário, será fornecida a medicação adequada, atendimento médico, locomoção até o hospital onde será realizado o atendimento e serão pagas pela Instituição a internação e todas as demais despesas que se fizerem necessárias para a garantia da saúde e do bem-estar pleno da sua participação. Em complementação, poderá ser possível a realização de um teste complementar de acordo com as modalidades planejadas pelo responsável da pesquisa.

CONTATO COM O PESQUISADOR E COM O CEP (COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA)

- ✓ No caso de coceira intensa ou outros sinais fortes de irritação, comunique imediatamente comparecendo ao local de aplicação do teste ou pelo telefone (11) 4087-0093 (horário comercial) ou telefone da Dr.^a Leila Bloch (11) 97030-2777.
- ✓ Reclamações ou queixas com relação as pesquisas podem ser feitas diretamente ao Comitê de Ética em Pesquisa no telefone (11) 4497-1315 (falar com Deborah). ATENÇÃO: sempre ligar na Instituição para retirar dúvidas e pedir informações;

GARANTIA DE RECUSA À PARTICIPAÇÃO OU SAÍDA DA PESQUISA

- ✓ Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa se assim eu desejar ou a critério do pesquisador, o que não me causará nenhum prejuízo.
- ✓ Estou livre para não aceitar a minha participação nesta pesquisa.

GARANTIA DE SIGILO

- ✓ Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos na pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada.

GARANTIA DE ENTREGA DE VIA

- ✓ Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma via permanecerá com você (participante da pesquisa) ou seu representante legal e a outra via sob com o pesquisador responsável, ou pela pessoa por ele delegada.

RESSARCIMENTO E DESPESA

- ✓ Você não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma você não terá nenhuma despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Durante o período de sua participação, se houver qualquer despesa adicional de sua parte em relação à condução ou alimentação, você será reembolsado.

Assinatura do participante: _____ Data: ____/____/____

Concordo em participar da pesquisa clínica "DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR" e declaro ter sido esclarecido sobre todos os itens acima.
Concordo que um representante do Patrocinador possa estar presente durante algumas etapas da pesquisa.

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado na etapa 2. (página 3 de 3)

TESTEMUNHA (Preencher apenas quando o participante não for alfabetizado) Eu, _____ (Nome completo, sem abreviação) Assinatura da testemunha: _____ Data: ____/____/____
Ass. do Resp. por aplicar o TCLE: _____ Data: ____/____/____