



**PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
PÚBLICA
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**

**USO DE PROTETORES SOLARES E RISCO DE CÂNCER DE PELE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

ELIZABET SAES DA SILVA

2016



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
PÚBLICA
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**



**USO DE PROTETORES SOLARES E RISCO DE CÂNCER DE PELE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

ELIZABET SAES DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. LINJIE ZHANG

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO DE 2016

ELIZABET SAES DA SILVA

**USO DE PROTETORES SOLARES E RISCO DE CÂNCER DE PELE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande.

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO DE 2016

ELIZABET SAES DA SILVA

**USO DE PROTETORES SOLARES E RISCO DE CÂNCER DE PELE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Linjie Zhang
Orientador (Presidente)

Prof. Dr. Hiram Larangeira de Almeida Jr.
Examinador externo – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Rodrigo Dalke Meucci
Examinador interno

Prof. Dr. Silvio Omar Macedo Prietsch
Examinador suplente

RIO GRANDE, RS, DEZEMBRO DE 2016

LISTA DE SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
WHO	World Health Organization
FDA	Food and Drug Administration
INCA	Instituto Nacional de Câncer
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
DNA	Ácido Desoxiribonucléico
PABA	Ácido Para-aminobenzoico
FPS	Fator de Proteção Solar
FPUVA	Fator de Proteção UVA
DMEp	Dose mínima eritematosa em uma pele protegida por um protetor solar
DMEnp	Dose mínima pigmentária na mesma pele, quando desprotegida
ZnO	Óxido de zinco
TiO₂	Dióxido de titânio

USO DE PROTETORES SOLARES E RISCO DE CÂNCER DE PELE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre o uso de protetor solar e o risco de câncer de pele, tanto em adultos quanto em crianças.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise. A busca eletrônica dos estudos observacionais e ensaios randomizados foi realizada nas bases de dados PUBMED, BIREME e Google Scholar. A seleção dos estudos, a avaliação do risco de vieses e extração de dados foram realizadas independentemente por três pesquisadores. A meta-análise foi feita utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Foram calculados odds ratio (OR) e seus intervalos de confiança 95% (IC 95%) para estimar associação.

Resultados: Foram incluídos na revisão 25 estudos com 8.987 casos de câncer de pele. A meta-análise não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e melanoma [21 estudos com 8.130 casos, OR=1.05 IC95% 0.90-1.22] ou outros tipos de câncer [5 estudos com 857 casos, OR=0.99, IC95% 0.63-1.57]. A meta-regressão evidenciou uma relação inversa entre altitude do local de estudo e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (coeficiente de -0,0003, p=0,02). Na análise de subgrupo, um maior risco de câncer associado ao protetor solar foi encontrado em 10 estudos realizados antes da década 90 [OR=1,24, IC95% 0,99-1.55, p=0,05], enquanto um efeito benéfico, mas não estatisticamente significativo, do protetor solar contra câncer de pele foi encontrado em 15 estudos realizados a partir de 1990 [OR=0,93, IC95% 0,75-1,15].

Conclusão: Esta revisão sistemática sugere que não há associação significativa entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele.

Descritores: Câncer de pele; Neoplasias Cutâneas; Melanoma; Protetor solar; meta-análise

USE OF SUNSCREEN AND SKIN CANCER RISK: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Aim: To investigate the association between use of sunscreen and risk of skin cancer, both in adults and children.

Methods: The electronic search of observational studies and randomized trials was performed in the databases PUBMED, BIREME and Google Scholar. Study selection, assessment of risk of bias and data extraction were performed independently by three researchers. The meta-analysis was conducted using random effects model. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to estimate association.

Results: Twenty-five studies with 8987 cases of skin cancer were included in this review. A meta-analysis did not show a significant association between use of sunscreen and melanoma [21 studies with 8130 cases, OR=1.05 95% CI 0.90-1.22] or other types of cancer [5 studies with 857 cases, OR=0.99, 95% CI 0.63-1.57]. Meta-regression showed an inverse relationship between altitude of study setting and OR of association between sunscreen use and risk of skin cancer (coefficient -0.0003, $p=0.02$). In subgroup analysis, an increased risk of cancer associated with sunscreen use was observed in 10 studies conducted before 1990s [OR=1.24, 95% CI 0.99-1.55, $p=0.05$], while a beneficial but not statistically significant effect of sunscreen against skin cancer was observed in 15 studies conducted from 1990 [OR=0.93, 95% CI 0.75-1.15].

Conclusion: This systematic review suggests that there is not significant association between sunscreen use and risk of skin cancer.

Keywords: Skin cancer; Skin neoplasms; Melanoma; Sunscreen; Meta-analysis

CONTEÚDOS DO VOLUME

1.	Projeto	11
2.	Normas da Revista a qual o artigo	47
3.	Artigo	57
4.	Nota a imprensa	94
5.	Tabelas	75
6.	Figuras	87

SUMÁRIO

1	Introdução	11
1.1	Revisão bibliográfica	13
1.2	Processo de busca de artigos	29
2	Justificativa	30
3	Objetivos	31
3.1	Objetivo geral	31
3.2	Objetivos específicos	31
4	Hipóteses	32
5	Metodologia	33
6	Divulgação dos resultados	36
7	Orçamento	37
8	Cronograma	38
9	Referências bibliográficas	39
10	Normas da Revista	47
10.1	Artigo	57
10.2	Nota a imprensa	94
11.1	Tabelas	75
11.2	Figuras	87

1 INTRODUÇÃO

A pele bronzeada é uma moda que disseminou no mundo inteiro. A exposição intermitente de radiação ultravioleta na pele, considerada como um suposto efeito saudável é um fator de risco estabelecido para o câncer de pele não melanoma e melanoma. A exposição particularmente irregular e intensa à luz solar aumenta significativamente o risco de melanoma, enquanto que a exposição crônica mais regular é inversamente associada com melanoma. (RUBIN *et. al.*, 2006; OSTERLIND, 1992; CAINI *et. al.*, 2014; GANDINI *et. al.*, 2005; NALDI *et. al.*, 2007; MULLIKEN *et. al.*, 2012; HOCKBERGER, 2002; INCA, 2014)

Os três tipos mais comuns de câncer de pele atribuídos à exposição solar são: melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular (ou epidermoide). O carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC) são conhecidos como câncer de pele não-melanoma. (RUBIN *et. al.*, 2006; ARMSTRONG & KRICKER, 2001; INCA, 2014)

A incidência de câncer de pele não-melanoma e melanoma está aumentando nas últimas décadas. Atualmente, a nível mundial, há entre 2 e 3 milhões de casos de câncer de pele não-melanoma e melanoma. (WHO, 2015)

No Brasil, estimam-se 395 mil casos novos de câncer de pele não melanoma, sendo 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Quanto ao melanoma, sua letalidade é elevada, porém sua incidência é baixa (2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres). As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se na região Sul. (INCA, 2014)

Em homens, a maior incidência de câncer de pele não melanoma encontra-se nas regiões Sul (159,51/100 mil), Sudeste (133,48/ 100 mil) e Centro-Oeste (110,94/ 100 mil). Nas outras regiões Nordeste (40,37/ 100 mil) e Norte (28,34/ 100 mil), estão na segunda posição. Nas mulheres, encontram-se 112,28/ 100 mil no Sudeste, 99,31/ 100 mil no Centro-Oeste, 86,03/ 100 mil no Sul, 46,68/ 100 mil no Nordeste e 24,73/ 100 mil no Norte. (INCA, 2014)

Pessoas de pele clara e que se exponham a muita radiação ultravioleta (UV), estão mais propensas a terem queimadura solar e consequente câncer de pele do que pessoas de pele mais escura, estas são protegidas pela alta concentração de melanina que é um filtro solar natural absorvendo a radiação UV A e B. (RUBIN *et. al.*, 2006; AUTIER *et. al.*, 2000; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008)

A exposição à radiação nos finais de semana e férias pode causar o aparecimento de melanoma, que tende a desenvolver-se em áreas sujeitas à radiação. (MULLIKEN *et. al.*, 2012)

Para reduzir o eritema ou queimaduras solares, foram desenvolvidos inicialmente, protetores solares para esta finalidade. (DENNIS *et. al.*, 2003; DIAZ *et. al.*, 2013)

Apesar da criação de novos protetores solares, não houve redução da incidência de câncer de pele. (MERRIL *et. al.*, 2015)

Estudos relatam evidência contraditória de proteção ao risco de melanoma com o uso do protetor solar, e em menor grau para o carcinoma basocelular. (VAINIO *et. al.*, 2000; MULLIKEN *et. al.*, 2012). Para Autier *et. al.* de 1999 e Westerdahl *et. al.* de 2000, o aumento do risco de melanoma está relacionado com a duração de exposição solar, o que pode explicar por que o uso de protetor solar tem sido relatado como um fator de risco para melanoma, carcinoma basocelular, e desenvolvimento de nevos. Nevos são pequenas manchas marrons regulares na pele, salientes ou não. São popularmente conhecidos por pintas e verrugas. A maioria das pintas surge em decorrência da exposição solar, e possui um formato regular. (SBD, 2015)

Lazovich *et. al.* de 2011, em seu estudo de caso-controle, argumenta que o protetor solar aumenta o risco de melanoma pelo aumento da exposição à radiação UVA, pois o FPS só protege contra UVB, absorvendo produtos químicos do filtro solar, diminuindo a síntese da vitamina D, podendo interferir com os mecanismos de defesa inatos da pele.

Desta forma, os estudos relacionados ao tema continuam sendo publicados e existem muitas evidências contraditórias, por isso, esta revisão sistemática e meta-análise dos estudos observacionais busca investigar a associação entre o uso de protetor solar e câncer de pele e os potenciais fatores modificadores de efeitos do protetor solar.

1.1 Revisão bibliográfica

1.1.1 CÂNCER DE PELE

1.1.1.1 Carcinoma Basocelular (Basalioma ou Epitelioma Basocelular - CBC)

É o tumor maligno mais prevalente dentre os demais tipos de câncer de pele. Desenvolve-se em peles lesadas pelo sol e, por isso é comum em partes expostas ao sol como face, orelhas, pescoço e couro cabeludo, mas também surgem em áreas não expostas. Não é comum encontrar o tumor nos dedos e nas superfícies dorsais das mãos. É raro em pessoas negras. (RUBIN *et. al.*, 2006; AZULAY & AZULAY, 2004)

Acredita-se que o tumor derive de células pluripotentes na camada basal da epiderme, mais especificamente na região do bulbo do folículo piloso, não ocorrendo nas superfícies mucosas. É constituído por células morfológicamente semelhantes às células basais da epiderme, de crescimento muito lento, com capacidade invasiva localizada, porém, localmente invasivo, agressivo e destrutivo, sem, entretanto, ter ocorrência de metástases (exceção a raríssimos casos relatados na literatura); é, portanto, a neoplasia maligna de melhor diagnóstico. (RUBIN *et. al.*, 2006; AZULAY & AZULAY, 2004; WOLFF *et. al.*, 2015)

Por tratar-se de uma proliferação celular com características basais, apresentam um núcleo grande e parecem formar uma camada basal por desenvolver uma linha ordenada ao redor da periferia dos ninhos tumorais na derme, uma característica referida como paliçada. (HABIF, 2012; AZULAY & AZULAY, 2004)

Os principais tipos clínicos são:

1. CBC Nodular (pápula ou nódulo translúcido ou “perolado”). Cor da pele ou avermelhada, superfície lisa com telangiectasia, bem demarcada e de consistência firme. (HABIF, 2012; WOLFF *et. al.*, 2015)
2. CBC Superficial: É o menos agressivo CBC. Este tumor ocorre mais frequentemente sobre o tronco e extremidades, mas pode ocorrer na face. Pode haver uma ou mais lesões. Surge como placas finas que se dissemina. Tem coloração rosa ou avermelhada e descamativa. (HABIF, 2012; WOLFF *et. al.*, 2015; RUBIN *et. al.*, 2006)
3. Úlcera roedora: é uma pequena cratera no centro da pérola. (RUBIN *et. al.*, 2006)

4. Pigmentado: Pode ser marrom a azulado ou preto, por isso se assemelha ao melanoma maligno. Superfície lisa e brilhante, e consistência dura e firme. Pode-se observar pigmentação pontilhada. (WOLFF *et. al.*, 2015; RUBIN *et. al.*, 2006)
5. Cística: Essa variante do CBC nodular surge como uma massa lisa, redonda e cística. O CBC cístico se comporta como o CBC nodular. (HABIF, 2012)
6. Esclerodermiforme, fibrosante ou morféia: é um tumor semelhante a uma cicatriz, firme, devido à fibrose. A borda não é nítida e nem perolada, a superfície é lisa e cerosa firme, pode ser plano até ligeiramente saliente, branco pálido ou amarelado e se assemelha a esclerodermia localizada e por isso a designação esclerosante, com limites pouco definidos e infiltrativos. O tratamento consiste em excisão ampla ou, preferencialmente, cirurgia micrográfica de Mohs. (HABIF, 2012; AZULAY & AZULAY, 2004; RUBIN *et. al.*, 2006)

Histologicamente divide-se em:

1. Nodular ulcerativo: uma massa redonda de células neoplásicas com um contorno periférico bem definido. Paliçada periférica é bem definida. (HABIF, 2012)
2. Micronodular: nódulos pequenos e arredondados de tumor com aproximadamente o tamanho do bulbo capilar. As ilhas de tumor são redondas e bem demarcadas, e apresentam paliçada periférica. (HABIF, 2012)
3. Infiltrativo: as ilhas de tumor variam em tamanho e mostram uma configuração recortada. (HABIF, 2012)
4. Morfeico: células basalóides alongadas, que formam tecido conjuntivo adjacente e denso. (RUBIN *et. al.*, 2006)
5. Superficial: contém pontos arredondados de células basais atípicas provenientes de camada basal da epiderme (HABIF, 2012)

1.1.1.2 Carcinoma Espinocelular (Espinalioma, Carcinoma ou Epitelioma Epidermóide - CEC)

É uma neoplasia maligna provocada pela exposição crônica ao sol, em áreas como dorso da mão, face, lábios e orelhas, em pessoas claras, com cabelos claros e sardas. Com capacidade de invasão local, apresenta baixa propensão de metastatizar, (< 2%), a exceção em casos associados a processos crônicos de formação de tecido cicatricial, como de fístulas de

osteomielite, cicatrizes de queimaduras e áreas de dermatite por radiação o qual terá maior propensão a ter metástase. (RUBIN *et. al.*, 2006, AZULAY & AZULAY, 2004; WOLFF *et. al.*, 2015)

A exposição ao UV induz mutações no gene *p53* e são identificadas em 90% dos CEC e em muitas queratoses actínicas. (RUBIN *et. al.*, 2006; AUTIER, 2004)

O CEC tem origem nas células epiteliais do tegumento (pele e mucosa), células escamosas, com aspecto histopatológico de uma hiperplasia, em ninhos ou cordões, de células epiteliais com certa tendência à ceratinização e com anaplasia celular, invadindo a derme; as pérolas córneas são muito expressivas. (RUBIN *et. al.*, 2006, AZULAY & AZULAY, 2004)

Os subtipos do CEC são feitos pela classificação de Cassarino:

- Baixo risco (< 2% de metástases ou taxa de morte): CEC crescendo em queratoses actínicas, CEC associado ao HPV, carcinoma verrucoso e CEC de células fusiformes (não associada com a radiação).
- Risco intermediário (de 3 a 10% de metástases): tipo adenoide ou acantolítico e linfoepiteliomalike.
- Alto risco (> 10% de metástases): CEC produzidos em associação com fatores predisponentes (radiação, cicatrizes da queimadura e imunossupressão), CEC invasivo a partir de uma doença de Bowen e adenoescamoso.
- Indeterminados: dados insuficientes para determinar com precisão o potencial maligno.

(CASSARINO *et. al.*, 2006)

As células do CEC possuem uma diferenciação, quanto mais indiferenciada a neoplasia, maior a sua malignidade. Desta forma, Broders estabeleceu uma classificação que está dividida em quatro graus:

Tabela 1 – Classificação de Broders

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE BRODERS	
PARÂMETRO	CARACTERÍSTICAS
Grau I	0 a 25% de células indiferenciadas
Grau II	25% a 50% de células indiferenciadas
Grau III	50% a 75% de células indiferenciadas
Grau IV	75% a 100% de células indiferenciadas

Fonte: Bonhin *et. al.*, 2014.

A partir desta classificação de Broders, se fez outra classificação, subdividindo em:

Bem diferenciado: menos de 25% de células indiferenciadas, tem diminuição da queratinização intracitoplasmática e se vê inúmeros aspectos de ceratinização, por tratar-se de uma diferenciação expressiva (>75%). (KADUNC *et. al.*, 2013; AZULAY & AZULAY, 2004)

Moderadamente diferenciado: de 25% a 75% de células indiferenciadas. (KADUNC *et. al.*, 2013)

Pouco diferenciado: acima de 75% de células indiferenciadas. Não há qualquer aspecto de ceratinização (é um tumor inteiramente anaplásico). É o de maior risco para metástases. (KADUNC *et. al.*, 2013; AZULAY & AZULAY, 2004)

A Organização Mundial da Saúde – OMS propôs a seguinte classificação:

Tabela 2 – Classificação recomendada pela OMS

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA RECOMENDADA PELA OMS	
PARÂMETRO	CARACTERÍSTICAS
Pouco Diferenciado	Predomínio de células imaturas Numerosas mitoses típicas e atípicas Mínima queratinização
Moderadamente Diferenciado	Certo grau de pleomorfismo e atividade mitótica Pouca queratinização
Bem Diferenciado	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso

Fonte: BONHIN *et. al.*, 2014.

A observação feita pelos autores quanto à classificação histológica do CEC é com referência a ocorrência de metástase, o pouco diferenciado ou mais indiferenciado é o de maior risco a metástases e mais agressivos. (BONHIN *et. al.*, 2014; WOLFF *et. al.*, 2015)

1.1.1.3 Melanoma

O bronzeamento da pele por exposição à luz do sol ocorre inicialmente devido ao escurecimento da melanina preexistente e à aceleração da transferência da melanina para os queratinócitos, é um mecanismo de proteção natural da pele. Numa segunda etapa, a síntese de melanina é aumentada. Camadas absorventes são engrossadas e pigmentadas e mecanismos para limpar ou reparar os danos são estimulados (renovação de proteínas, reparação de DNA, substituindo as células mortas ou danificadas). Desta forma, este espessamento torna a pele menos sensível a queimaduras, protegendo contra a radiação UV, mas esta proteção desaparece em poucas semanas. (JUNQUEIRA, 2008; VRIES, 2004)

As lesões ocorridas através desta exposição intermitente à luz UV, leva ao aparecimento de melanoma. Os melanomas malignos são tumores muito invasivos que se originam dos melanócitos. As células desses tumores se dividem muito rapidamente, atravessam a membrana basal, entram na derme e rapidamente invadem os vasos sanguíneos e linfáticos, produzindo numerosas metástases. Esses tumores caracterizam-se pelo seu potencial metastático e consequente letalidade. Um número razoável de casos origina-se de nevo preexistente. (RUBIN *et. al.*, 2006; JUNQUEIRA, 2008; AZULAY & AZULAY, 2004)

O melanoma maligno tem consequências relacionadas com a profundidade de invasão e é classificado em:

1. Melanoma em Fase de Crescimento Radial

É o mais frequente, também chamado melanoma de disseminação superficial, ou seja, é uma disseminação horizontal do melanoma na epiderme e na derme superficial. Os melanócitos podem estar apenas na epiderme, são os melanomas *in situ*. Raramente apresentam metástases. (RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

Melanomas iniciais na fase de crescimento radial apresentam borda levemente elevada e palpável. Possuem variações de cor, como preto, marrom, vermelho, azul e cinza, mas a lesão inteira pode ser puramente marrom-escura. Os melanócitos desta fase estão quase sempre associados à resposta linfocitária. (RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

2. Melanoma em Fase de Crescimento Vertical

Nesta fase, as células tumorais tendem a invadir perpendicularmente as camadas dérmicas mais profundas. Os melanócitos tem atividade mitótica focal e crescem em nódulos. (RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

Armstrong & Kricker de 2001 afirmam que melanomas com espessura superior a cerca de 1,5 mm, são propensos a metastizar para outras partes do corpo e são os mais fatais dos três tipos comuns de câncer de pele. Mas para Rubin *et. al.* de 2006 dizem que os melanomas em fase de crescimento vertical com mais de 1,7 mm de espessura, não apresentam mitoses evidentes e exibem um leve infiltrado de linfócitos que raramente dão metástases, somente em mais de 3,6 mm que podem ocorrer metástases.

3. Melanoma Metastático

Surge dos melanomas de crescimento vertical. As metástases surgem dos linfonodos regionais, mas também se disseminam pela corrente sanguínea. Por este motivo, mesmo tendo sido retirado, pode reaparecer depois de anos. (RUBIN *et. al.*, 2006)

4. Melanoma Nodular

Também faz parte do melanoma de crescimento vertical. Manifesta-se como um nódulo esferoide, elevado e circunscrito. (RUBIN *et. al.*, 2006)

5. Lentigo Maligno Melanoma

Também conhecido como sarda melanótica de Hutchinson. Consiste em uma área achatada, irregular, de coloração marrom a negra e pode cobrir uma grande parte da face ou do dorso das mãos. Podem permanecer na fase de crescimento radial por várias décadas. (RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

6. Melanoma Acral Lentiginoso

Este tipo ocorre em pessoas de pele escura, nas palmas, solas, regiões subungueais e unhas. Na fase de crescimento radial, este melanoma forma uma área irregular com coloração marrom a preta. Já na fase de crescimento vertical, as células podem crescer para cima na epiderme e tornarem-se epitelióides. (RUBIN *et. al.*, 2006)

Sinais e Sintomas:

Para visualizar os sinais do melanoma e verificar a malignidade, foi desenvolvido o ABCDE:

A – Assimetria

B – Bordas irregulares e denteadas

C – Cor- variação da cor

D – Diâmetro – maiores que 6 mm

E – Elevação, aumento da espessura

(AZULAY & AZULAY, 2004; RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

A figura a seguir mostra a diferença entre o melanoma benigno e maligno:



Fonte: (<http://barberbanter.co.uk/early-signs-of-skin-cancer-with-our-clients/>; AZULAY & AZULAY, 2004; RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

Para avaliar a espessura vertical da lesão foi desenvolvida a classificação de Breslow:

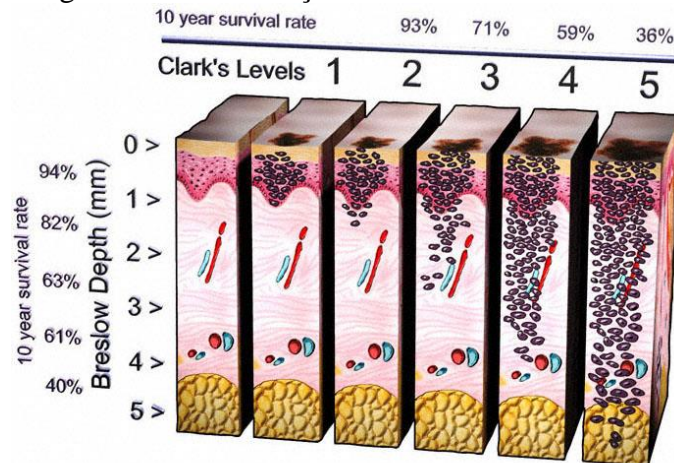
Tabela 3 – Classificação de Breslow

NÍVEIS	ESPESSURA
I	0 – 0,75 mm
II	0,76 – 1,50 mm
III	1,51 – 2,25 mm
IV	2,26 – 3,00 mm
V	> 3,00 mm

Fonte: BRESLOW, 1975.

Outra classificação foi desenvolvida, com relação à invasão do tumor foi a Classificação de Clark:

Figura 2 – Classificação de Clark

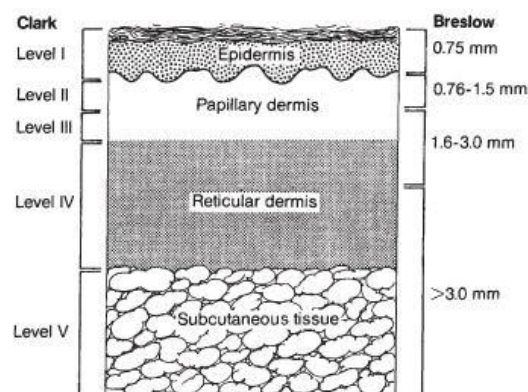


2001 Image by Med-Art ~ <http://www.med-ars.it>

Fonte: http://www.med-ars.it/galleries/various_2.htm

Comparando as duas classificações:

Figura 3 – Comparação das classificações de Clark e Breslow



Fonte: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticbreslow.html>

Outro sistema usado para avaliar o melanoma, é o estadiamento TNM, a tabela a seguir mostra a classificação TNM do Melanoma:

Tabela 4 – Classificação TNM do Melanoma

Classificação T	Espessura	Estado de Ulceração/Mitoses
T1	≤ 1,0	a: Sem ulceração e mitose < 1/mm ² b: Com ulceração ou mitose ≥ 1/mm ²
T2	1,01 a 2,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T3	2,01 a 4,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
T4	> 4,0	a: Sem ulceração b: Com ulceração
Classificação N	Nº de Linfonodos Metastáticos	Massa de Linfonodo Metastático
N1	1 linfonodo	a: Micrometástase b: Macrometástase
N2	2 a 3 linfonodos	a: Micrometástase b: Macrometástase c: Metástase(s) em trânsito/satélite(s) sem linfonodos metastáticos
N3	4 ou mais linfonodos metastáticos ou linfonodos aglomerados ou metástase(s) em trânsito/satélite(s) com linfonodo(s) metastático(s)	
Classificação M	Localização	Desidrogenase Láctica Sérica
M1a	Metástases distantes na pele, subcutâneas ou nodais	Normal
M1b	Metástases pulmonares	Normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais Qualquer metástase distante	Normal Elevada

Fonte: WOLFF *et. al*, 2015; BALCH, 2009

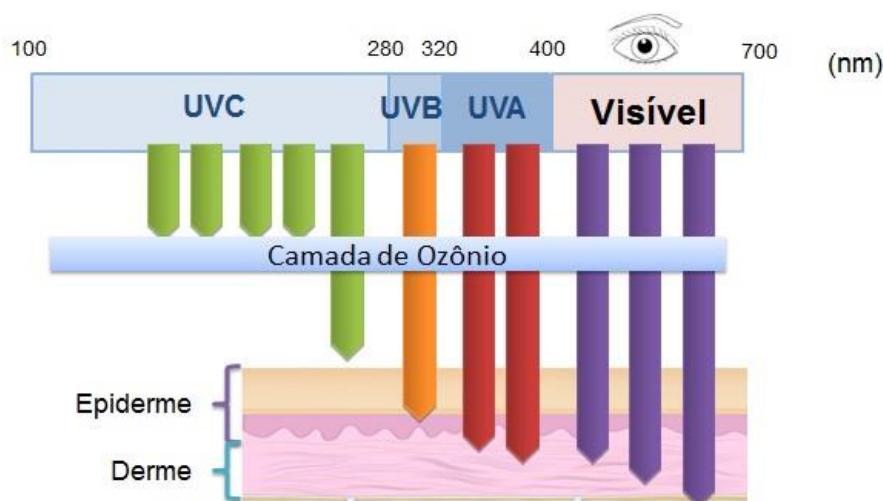
O estadiamento TNM Tumor-Nódulo-Metástase (T, Tumor primário- N, envolvimento de linfonodo regional – M, Metástase), classifica o melanoma em função de suas características em relação ao tumor primário, linfonodos regionais e tecidos moles, e metástases distantes. (KUMAR *et. al.*, 2010; WOLFF *et. al.*, 2015; RUBIN *et. al.*, 2006)

1.1.2 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

Os raios ultravioletas (UV) que atingem a superfície da Terra podem se dividir em três gamas de comprimento de ondas: UVB (280-320 nm), UVA (320-400 nm) e UVC (200-280). (AUTIER, 2004; WLASCHEK, 2001; KUMAR *et. al.*, 2010)

A radiação UVA e UVB atingem a pele humana, a UVC são ondas mais curtas, geralmente não penetram na camada de ozônio, mas quando tenta penetrar é filtrado por ela (por isso a preocupação da depleção do ozônio). A UVA atinge camadas mais profundas, seguindo até a derme, já a UVB atinge somente a epiderme. (ENDRES, 2009; KUMAR *et. al.*, 2010) A figura a seguir mostra como penetram as radiações UV:

Figura 4 – Penetração da Radiação UV



Fonte: ISIC, 2015.

Desta forma, tanto Autier de 2004 quanto Campbell *et. al.* de 1993 afirmam em seus estudos que mesmo que o UVB penetre somente na epiderme, ele é 1000 vezes mais potente do que o UVA na indução de eritema cutâneo (vermelhidão da pele sem dor) ou queimaduras solares (vermelhidão da pele dolorosa, às vezes com bolhas), já o UVA induz a síntese de melanina, e produz um profundo e persistente bronzeado. Mas Campbell *et. al.* de 1993 ainda relata que o excesso de 100 vezes de UVA na luz solar terrestre, em conjunto com a

capacidade de bloquear seletivamente a UVB com uma variedade de filtros solares comerciais, significa que a exposição recreativa a UVA pode aumentar significativamente.

Azulay & Azulay de 2004 mostram em seu livro que as radiações UVA e UVB geram alterações benéficas e maléficas, sendo as maléficas dependentes de dois fatores: a intensidade da radiação solar e a cor da pele. A intensidade da radiação solar pelo estudo de Wlaschek *et. al.* de 2001 diz que a luz solar gera estresse oxidativo grave em células da pele, resultando em danos transitórios ou permanentes, podendo causar degradação do tecido conjuntivo e senescência.

A exposição à radiação UV também é relatado por Hockberger de 2002 e Skotarczak *et. al.* de 2015, como sendo um dano direto nos ácidos nucleicos e proteínas, podendo levar a mutação genética ou morte celular (apoptose). Da mesma forma, Rubin *et. al.* de 2006 também falam que os efeitos nas células pelo dano da radiação UVB são inativação enzimática, inibição da divisão celular, mutagênese, morte celular e câncer.

O efeito bioquímico da radiação UV é a formação de dímeros entre bases de pirimidina no DNA. Os dímeros causam alterações na estrutura da dupla hélice, prejudicando a replicação e expressão gênica. Com isto, ocasiona dano (lesão) ao DNA e é reparado pela via de reparo de excisão de nucleotídeos. Mas com a exposição excessiva à radiação, ocorrem erros no reparo, levando ao câncer. (RUBIN *et. al.*, 2006; KUMAR *et. al.*, 2010)

A radiação UVB promove a síntese de vitamina D no corpo humano. A manutenção dos níveis de vitamina D tem se tornado um problema substancial principalmente devido a limitações na exposição solar e o uso do protetor solar pode por dois mecanismos influenciar na redução da vitamina D, por diminuir a absorção da UVB e por reduzir a produção de melanina, cuja produção é estimulada pela vitamina D. Com isso, o déficit de vitamina D pode provocar doença nos ossos como osteoporose e osteomalácia, câncer dentre outras doenças, podendo estar associado a causas de morte em vários países. (TSIARAS & WEINSTOCK, 2011; VIETH, 2011).

1.1.3 PROTETOR SOLAR

1.1.3.1 História do protetor solar

Nos anos entre 1900 até 1910, indivíduos com pele bronzeada, eram associados à classe trabalhadora, a “moda” era ter uma pele pálida como porcelana. Mais tarde, nesse período, no entanto, médicos indicavam a eficácia de luz solar no tratamento de doença, introduzindo a

noção de bronzeado saudável. De 1910 até finais dos anos 1930, vários fatores promoveram a aceitação social da pele bronzeada, revelando mudanças de horas no trabalho, e a construção de lazer ao ar livre e instalações desportivas. Curiosamente, este período também viu o surgimento de observações clínicas sugerindo um papel potencialmente causador de radiação UV ao câncer de pele. (CHANG *et.al.*, 2014)

Historicamente, os filtros solares apareceram no comércio na década de 1920 nos Estados Unidos e na década de 1930 na Europa. Suas variedades e usos proliferaram após a Segunda Guerra Mundial, como influenciado por modas, aumento do tempo de lazer e uma maior sensibilização para as questões de saúde. (VAINIO *et. al.*, 2000)

A seguir a tabela mostra um resumo sobre a história do protetor solar:

Tabela 5 – História do Protetor Solar

ANO	AVANÇOS
1887	Veiel começou a utilizar o tanino como fotoprotetor
1891	Hammer estudou vários agentes fotoprotetores tópicos
1900	O óxido de zinco, sais de magnésio, bismuto foram usados como agentes fotoprotetores.
1918	O australiano chamado Norman Paul publicou um livro sobre a associação entre exposição solar e câncer de pele – <i>“Influence of Sunlight in the Production of Cancer of the Skin”</i>
1920	O primeiro filtro solar químico de uma combinação de salicilato de benzilo e benzilo cinamato é criado e o primeiro comercial de protetor solar. (Estados Unidos)
1934	Quociente de proteção ultravioleta sistema introduzido por Ellinger.
1936	Fundador da L'Oreal E. Schueller introduz Ambre Solaire, o primeiro filtro solar comercialmente disponível.
1943	PABA patenteado
1944	Green desenvolveu vaselina vermelha veterinária, usada por soldados durante a Segunda Guerra Mundial como protetor solar.
1948	GE anuncia sua Sunlamp para uso doméstico: "Obtenha esse dourado brilhante bronzeado de verão olhar GE Sunlamptans como o sol!" Ésteres PABA tornaram-se disponíveis.
1960	Coppertone introduz QT (por Bronzeado Rápido), um bronzeador sem sol com dihidroxiacetona (DHA)
1962	Filtro UVA Em primeiro lugar, uma benzofenona, foi introduzido. Rudolph Schulze usa o recíproco de quociente de Ellinger para determinar o nível de proteção solar, o que mostra quanto tempo vai levar para a sua pele para queimar com proteção em relação ao sem.
1972	Protetores solares foram reclassificados como medicamento em vez de cosméticos.
1974	Franz Greiter usa o FPS termo para "Fator de Proteção Solar" para descrever o resultado de métodos de ensaio de Schulze.
1978	FDA publicou orientações sobre protetores solares, e adaptou método FPS para avaliar protetores solares, e introduziu sistema de numeração FPS para EUA.

Tabela 5- Continuação

1979	Filtro UVA longa, derivados de dibenzoilmetano, tornou-se disponível.
1980	Corppertone somente para face, fornecendo proteção contra os raios UVA, atinge os mercados norte-americanos.
1981	A Fundação Câncer Pele apresenta o Selo de Recomendação
1984	Primeiro protetor solar no Brasil.
1988	Produto químico avobenzona absorvedor de UVA é aprovado pela FDA.
1989-92	Filtros inorgânicos micronizados tornaram-se disponíveis (dióxido de titânio em 1989; óxido de zinco em 1992)
2006	A FDA propõe novas regras para a medição e rotulagem de proteção UVA

Abreviações: PABA – Ácido Para-aminobenzóico; FPS-Fator Proteção Solar; FDA- Food and Drug Administration.

Fonte: ROELANDTS, 2009; LIM, 2015; TEMPERINI, 2015.

Os protetores solares iniciais foram desenvolvidos a fim de promover o bloqueio da radiação UVB, já que esta radiação tem efeitos de queimadura e eritema na pele, mas sem efeitos protetivos contra UVA. O rótulo fator de proteção solar (SPF) em protetor solar refere-se à proteção contra as radiações UVB e não é em tudo relacionado à proteção contra as radiações UVA. (PLANTA, 2011)

No Brasil, o primeiro protetor solar surgiu no ano de 1984, lançando os primeiros FPS (Fatores de Protetor Solar) 4, 8 e 15. Em 1989, os FPS 20, 25 e 30, foram introduzidos e dois anos depois os protetores vieram com proteção UVA e UVB. (TEMPERINI, 2015)

1.1.4 Fator de proteção solar

De acordo com Resolução - RDC N° 30 de 1° de junho de 2012, o FPS – Fator de Proteção Solar é o valor obtido pela razão entre a dose mínima eritematosa em uma pele protegida por um protetor solar (DMEp) e a dose mínima eritematosa na mesma pele quando desprotegida (DMEnp).

$$\text{FPS} = \frac{\text{DMEp}}{\text{DMEnp}}$$

O FPS tem numeração de acordo com o tipo de pele. A seguir, a tabela mostra como os protetores solares devem ser categorizados de acordo com a ANVISA e FDA:

Tabela 6- Designação de Categoria de Proteção (DCP) relativa à proteção oferecida pelo produto contra radiação UVB e UVA para rotulagem dos Protetores Solares.

Indicações adicionais obrigatórias na rotulagem	não na	Categoria Indicada no rótulo (DCP)	Fator de proteção solar medido (FPS)	Fator mínimo de proteção UVA (FPUVA)	Comprimento de Onda Crítico
Pele pouco sensível a queimadura solar		Baixa Proteção	*6,0 – 14,9	1/3 do fator de proteção solar indicado na rotulagem	370 nm
Pele moderadamente sensível a queimadura solar		Média Proteção	15,0 – 29,9		
Pele muito sensível a queimadura solar		Alta Proteção	30,0 – 50,0		
Pele extremamente sensível a queimadura solar		Proteção Muito Alta	Maior que 50,0 e menor que 100		

Fonte: ANVISA, RDC N° 30 de 1° de junho de 2012; FDA, 2007.

* A ANVISA começa com FPS baixo a partir de 6,0, a FDA começa com FPS baixo a partir de 2,0.

O Fator de Proteção UVA (FPUVA) é o valor obtido pela razão entre a dose mínima pigmentária em uma pele protegida por um protetor solar (DMPp) e a dose mínima pigmentária na mesma pele, quando desprotegida (DMPnp). (ANVISA, 2012)

$$FPUVA = \frac{DMPp}{DMPnp}$$

Segundo Flor *et. al.* de 2007 uma pessoa de pele clara que pode ficar 20 min exposta ao sol sem protetor solar, poderá ficar 300 min exposta ao sol com um protetor de FPS = 15, pois $20 \times 15 = 300$. Vale ressaltar que o FPS é definido em função da radiação UVB causadora de eritemas.

O comprimento de onda crítico, mostrado na tabela acima, é o comprimento de onda para o qual a área sob a curva integrada de densidade ótica que começa em 290 nanômetros é igual a 90% da área integrada entre 290 e 400 nanômetros. (ANVISA, 2012)

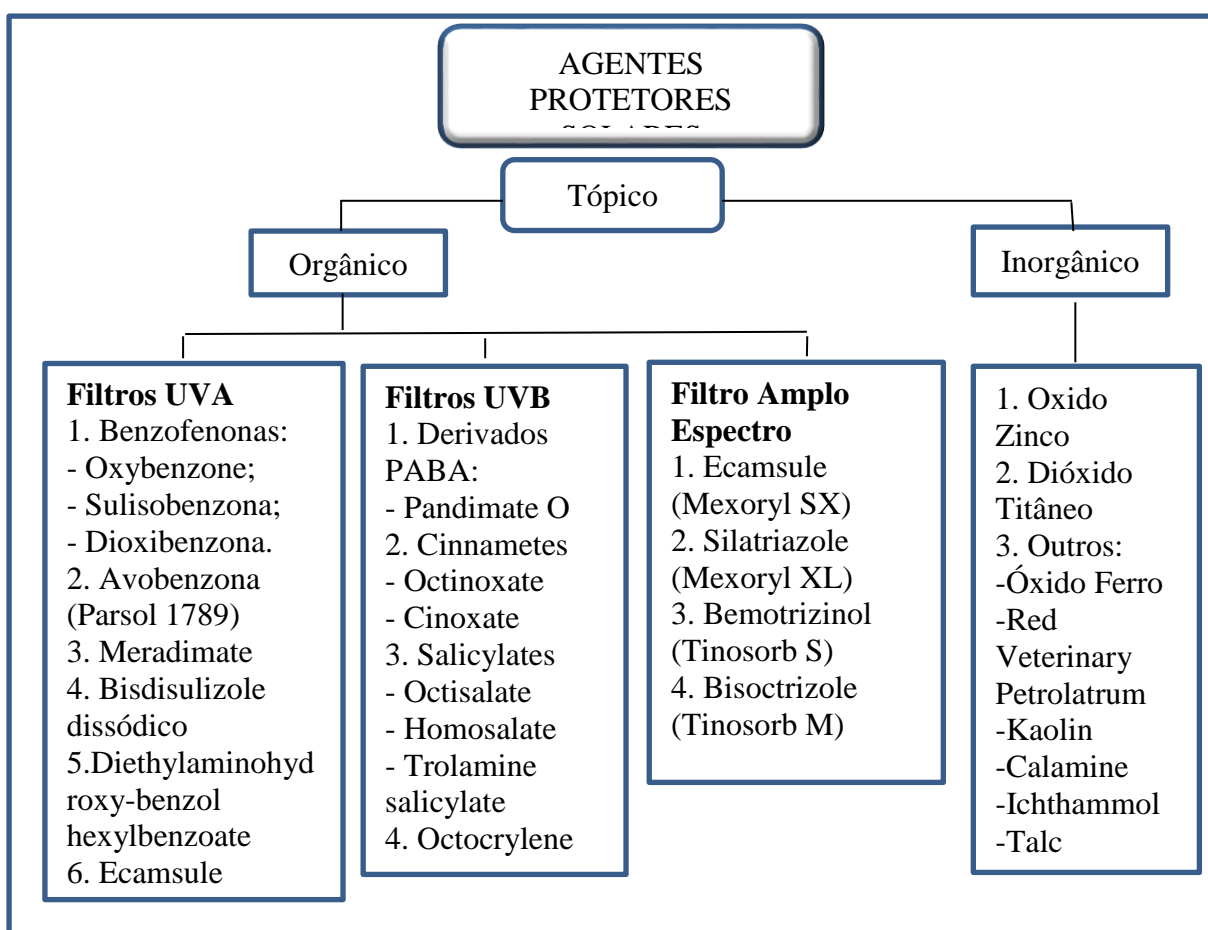
1.1.5 Tipos de protetores solares

Os protetores solares (ou filtros solares) são de dois tipos, orgânicos e inorgânicos. Os filtros solares orgânicos absorvem a radiação UV, enquanto que os inorgânicos dispersam e refletem a radiação UV. (MULLIKEN *et. al.*, 2012; SILVA *et. al.*, 2014)

De acordo com cada fabricante, as formulações de protetores solares orgânicos podem ser utilizadas com diferentes componentes e com a faixa de radiação UV que se quer evitar. A estrutura da molécula orgânica utilizada pode absorver apenas radiação UVA, somente UVB, ou ainda, ambas. No protetor inorgânico, o que caracteriza a faixa de absorção e reflexão é o tamanho das partículas e sua dispersão no veículo do protetor. (SILVA *et. al.*, 2014)

A seguir mostra os agentes usados nos protetores solares:

Figura 5- Agentes de Protetores Solares



Fonte: LATHA, 2013.

No Brasil, assim como na maioria dos países, os ingredientes ativos em protetores solares são regulados como cosméticos. Nos Estados Unidos, Canadá e Austrália, em

contraste, os filtros solares comerciais são considerados como medicamentos. (VAINIO *et. al.*, 2000)

Os filtros UV inorgânicos, tais como óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂), conhecidos como filtros solares físicos, são dez vezes maiores (intervalo de 200-500 nm), por este motivo conseguem melhor reflexão e dispersão da luz. Esses agentes não quebram ao longo do tempo e, são, geralmente bem tolerados. Sua principal desvantagem é que esses filtros inorgânicos não se misturam para dentro da pele tão facilmente como preparações orgânicas e podem resultar em uma pele esbranquiçada, opaca. (MULLIKEN *et. al.*, 2012; SERPONE *et. al.*, 2007)

Mas alguns estudos abordam sobre a toxicidade do dióxido de titânio, como mostram Rampaul *et. al.* de 2007 e Shukla *et. al.* de 2011 que demonstram em seus trabalhos que o dióxido de titânio induz danos ao DNA, o que não seria apropriado utilizar em protetores solares.

Vários fatores podem afetar significativamente as capacidades de proteção solar: o FPS ser menor do que o indicado para seu tipo de pele, quantidade de protetor solar aplicado, altitude, estação, hora do dia, sudorese, vento, exposição da água, reflexão UV pela neve ou água, latitudes e tipo de pele. Temperaturas do ar ou água fria nas superfícies da pele podem influenciar a percepção pessoal para aplicar filtros solares. Temperaturas frescas de pele não oferecem proteção UV. (DIAZ, & NESBITTI, 2013; DE VRIES & COEBERGH, 2004; GORHAM *et. al.* de 2007)

Okuno & Vilela de 2005 descrevem que a cada um quilômetro de altitude acima do nível do mar, ocorre um aumento da incidência da radiação UV de 6%, por isso a pele queima mais facilmente em lugares mais altos, acima de 1 km. E com relação à latitude, o fluxo de radiação UV diminui com o aumento da distância ao Equador, então, quanto mais perto da linha do Equador maior o risco de adquirir câncer de pele.

Outra questão a se falar é que o protetor solar pode inibir a síntese de vitamina D, como colocam Gorham *et. al.* de 2007, o que seria perigoso, especialmente para pessoas de pele clara, pois a vitamina D faz a proteção contra os raios UV, produzindo a melanina.

1.2 Processo de busca de artigos

1.2.1 PROTETOR SOLAR E CÂNCER DE PELE: EVIDÊNCIAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS EXISTENTES

Foi realizada uma busca eletrônica na PUBMED das revisões sistemáticas sobre associação entre uso de protetor solar e câncer de pele. A estratégia de busca foi a combinação dos seguintes descritores: (sunscreen OR sunblock OR “suntan lotion” OR “sunburn cream” OR block out OR "solar protector") AND (cancer OR tumor OR neoplasm OR melanoma). Foram identificadas 3 revisões sistemáticas sobre o assunto. A primeira revisão sistemática (HUNCHAREK & KUPELNICK, 2002) incluiu 11 estudos de casos-controle envolvendo um total de 9.067 indivíduos, sendo 3.681 pacientes com melanoma e 5.386 controles, nos quais 4 estudos eram de base populacional e o restante 7, hospitalar. Não se encontrou associação significativa entre uso de protetor solar e risco de melanoma (odds ratio combinado: 1,11, IC 95%: 0,37-3,32; p para heterogeneidade <0,001). As principais causas da heterogeneidade são delineamento da pesquisa (de base hospitalar ou populacional) e ajuste dos fatores de confusão.

A segunda revisão sistemática (DENNIS *et. al.*, 2003) incluiu 18 estudos de casos-controle, sendo 9 de estudos de casos-controle de base populacional, no qual o grupo controle não foi claramente definido. A meta-análise dos 18 estudos não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e melanoma (odds ratio combinado: 1,0, IC 95%: 0,80-1,20; p para heterogeneidade <0,001).

A terceira revisão sistemática (GORHAM *et. al.*, 2007) incluiu 17 artigos de casos-controle, dos quais 10 foram realizados em regiões com latitudes > 40 °, e sete estudos realizados em latitudes ≤ 40 °. A meta-análise de todos os 17 estudos não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e melanoma (odds ratio combinado: 1,2, IC 95%: 0,90-1,60; p para heterogeneidade <0,0001). Porém, o uso de protetor solar está associado com maior risco de melanoma na análise de subgrupo dos 10 estudos realizados em latitudes > 40° (odds ratio combinado: 1,6, IC 95%: 1,30-1,90; p para heterogeneidade =0,006).

2 Justificativa

O câncer de pele está em evidência na atualidade, observando-se um aumento da incidência em nível mundial entre 2 e 3 milhões de casos de câncer da pele não-melanoma e melanoma a cada ano como é relatado pela Organização Mundial da Saúde. (WHO, 2015)

A fim de se proteger da radiação UV, o homem desenvolveu o protetor solar e com o passar dos anos está melhorando os componentes para prevenir o câncer de pele. Mas apesar da criação de novos protetores solares, não houve redução da incidência de câncer de pele. (MERRIL *et. al.*, 2015)

Os estudos publicados buscam relacionar o aumento do risco de câncer de pele com o uso de protetor solar, mas ocorrem controvérsias nos resultados analisados como mostram Vainio *et. al.*, de 2000, Mulliken *et. al.*, 2012 e Autier *et. al.* de 1999.

Foram publicados também, estudos de revisão sistemática e meta-análise acerca do assunto, no qual foram encontrados três, sendo o último publicado há oito anos. Estes estudos (Huncharek & Kupelnick de 2002, Dennis *et. al.* de 2003, Gorham *et. al.* de 2007) abordam somente sobre o melanoma, e não foram encontrados resultados significativos, de modo que não houve relação do protetor solar com o aparecimento do melanoma.

A revisão sistemática e meta-análise é um delineamento de pesquisa adequado para fornecer evidências consistentes sobre o assunto a ser pesquisado.

Desta forma, o presente trabalho justifica-se devido: 1) ao aumento da incidência de câncer de pele, mesmo com o desenvolvimento de novos protetores solares; 2) controvérsias de resultados; 3) a última meta-análise publicada foi há oito anos e novos estudos foram publicados neste período e ainda continuam a ser; 4) a maioria dos estudos aborda somente o melanoma; 5) Os potenciais fatores modificadores de efeitos de protetor solar, tais como faixa etária e gênero dos usuários, características geográficas (latitude e altitude) e ano de publicação do estudo, não foram ou têm sido pouco estudados pelas revisões sistemáticas existentes.

A partir dos resultados a serem encontrados neste estudo, espera-se auxiliar à saúde pública com o intuito de realizar políticas de prevenção de câncer de pele, para um melhor planejamento e atendimento, assim como também orientação à população.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Investigar associação entre uso de protetor solar e câncer de pele em adultos e crianças, através de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar associação entre o uso regular de protetor solar e o risco de melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular;
- Investigar os potenciais fatores modificadores de efeitos de protetor solar: faixa etária e gênero dos usuários, características geográficas (latitude e altitude) e ano de publicação do estudo.

4 Hipóteses

- O uso regular de protetor solar reduz o risco de todos os tipos de câncer de pele;
- Os efeitos benéficos de protetor solar são mais evidentes nas crianças e idosos, nas pessoas do sexo masculino, nas regiões com maior latitude e nos estudos publicados após 2000.

5 Metodologia

5.1 Delineamento da pesquisa

Será realizada uma revisão sistemática e metanálise.

5.2 Critérios de inclusão dos estudos

5.2.1 Tipo de estudo: estudos observacionais (caso-controle, transversal ou coorte).

5.2.2 Participantes: adultos e crianças.

5.2.3 Tipo de intervenção (fator de exposição): uso de protetor solar classificado em : 1) Uso - uso regular/sempre ou quase sempre; e 2) Não Uso - algumas vezes/raramente ou nunca.

5.2.4 Tipo de desfecho: diagnóstico médico de câncer de pele (melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular).

5.3 Critério de exclusão dos estudos

Serão excluídos da revisão:

- os estudos que não apresentam odds ratios para estimar associação entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele, nem os dados originais que permitem o cálculo de odds ratios;

- artigos de revisão, editorial ou carta ao editor;

- estudos que investigam somente hábitos de proteção solar.

5.4 Processo de busca dos estudos

5.4.1 Fonte de busca

A busca eletrônica de estudos originais será realizada nos bancos de dados PUBMED, BIREME e Google Scholar. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com texto íntegro serão revisadas e analisadas, a fim de identificar os estudos adicionais.

5.4.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca constitui-se na combinação das palavras-chave:

(Sunscreen OR sunblock OR “suntan lotion” OR “sunburn cream” OR “block out” OR "solar protector" AND (cancer OR tumor OR neoplasm OR melanoma OR “basal-cell carcinoma” OR “squamous-cell carcinoma”).

5.5 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIESES

O processo de seleção dos estudos será realizado a partir de duas etapas por três pesquisadores: na primeira, o título e o resumo dos artigos identificados na busca eletrônica serão revisados para selecionar os estudos potenciais para essa revisão. Serão obtidos os artigos com texto íntegro quando os dados contidos no título e no resumo preencherem os critérios de inclusão ou quando não houver dados suficientes para tomar decisão sobre a sua inclusão. Na segunda etapa, será realizada uma leitura detalhada dos artigos obtidos com texto íntegro, para selecionar definitivamente os estudos, verificando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. As discordâncias entre três revisores serão resolvidas pelo consenso.

O risco de potenciais vieses dos estudos incluídos será avaliado independentemente por dois revisores conforme as recomendações do NIH (*National Institutes of Health*), sendo classificados como bom, razoável e pobre.

5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados será realizada por dois revisores, utilizando-se um formulário-padrão (Apêndice 1). Os dados extraídos serão verificados por outro revisor. Os seguintes dados dos estudos originais serão coletados: 1) Identificação: nome do primeiro autor, ano de publicação, local do trabalho e financiador do trabalho; 2) Participantes: idade, gênero, tamanho da amostra, critérios de inclusão e exclusão; 3) Métodos: delineamento da pesquisa, classificação da exposição (protetor solar), definição dos desfechos (melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular), potenciais fatores confundidores, instrumentos utilizados para coleta de dados, métodos de análise estatística; 4) Resultados: para estudos caso-controle: números de casos, número de controle, número de expostos e não expostos em cada grupo, odds ratios e seus intervalos de confiança de 95%; para estudos transversais e

estudos de coorte: número total de participantes, número de participantes nos grupos expostos e não expostos, número de câncer de pele em cada grupo; razão de prevalência ou risco relativo e seus intervalos de confiança de 95%.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA E SÍNTESE DE DADOS

Os dados extraídos dos estudos originais serão importados para o banco de dados de um programa específico para a meta-análise. Será utilizado o modelo de efeitos aleatórios para a meta-análise. A associação entre uso de protetor solar e presença de qualquer tipo de câncer de pele será avaliada através de cálculo do resultado combinado de odds ratio e seus intervalos de confiança de 95%. Análise de subgrupo será realizada para investigar os potenciais fatores modificadores de efeitos de protetor solar: faixa etária (adultos vs. crianças) e gênero (masculino vs. feminino) dos usuários, características geográficas (região com alta intensidade de radiação ultravioleta, região com baixa intensidade de radiação ultravioleta e região com intensidade intermediária de radiação ultravioleta) e ano de publicação do estudo (antes de 1980, 1980-1999 e a partir de 2000).

A análise estatística será realizada utilizando-se o programa STATA (versão 14.0).

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FURG, mas por tratar-se de uma revisão sistemática e meta-análise não terá TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Plataforma Brasil deverá ser solicitada dispensa).

6 Divulgação dos resultados

Os resultados desta revisão sistemática serão divulgados na forma de artigo científico em revista indexada com revisão por pares. Oportunamente, estes resultados serão apresentados em eventos científicos.

7 Orçamento

Itens	Quantidade	Custo (R\$)
1. Custeio		
Material Consumo		
Folha de papel Chamex A4 500 folhas	10	159,00
Lápis, canetas e borrachas	45	73,00
Cartuchos impressora Epson TX 105	12	313,12
Aquisição de Artigos		1.000,00
2. Capital		
Impressora Epson TX 105	1	369,00
Notebook Dell Vostro	1	2.500,00
Programa STATA	1	600,00
TOTAL		5.014,12

8 Cronograma

Atividades	Trimestre							
	2015				2016			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
Elaboração do projeto			X	X				
Busca da literatura		X	X	X	X	X	X	
Seleção e avaliação dos estudos					X	X	X	
Extração de dados						X	X	
Análise de dados							X	
Apresentação e publicação dos resultados								X

9 Referências bibliográficas

ARMSTRONG, B. K.; KRICKER, A.. The epidemiology of solar radiation and skin cancer. Sun Protection in Man. Comprehensive Series in Photosciences. Elsevier; 2001, p. 131-153.

AUTIER, P.. Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. European Journal of Cancer, Belgium, v. 40, n.16, p.2367-2376, 2004.

AUTIER, P.; DORÉ J-F.; REIS, A. C.; GRIVEGNÉE, A; OLLIVAUD, L.; TRUCHETET, F.; CHAMOUN, E.; ROTMENSZ, N.; SEVERI, G; CÉSARINI, J-P.. Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. British Journal of Cancer, Brussels (Belgium). v. 83, n. 9, p. 1243-1248, 2000.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.. Dermatologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

BALCH, C. M.; GERSHENWALD, J. E.; SOONG, S-J; THOMPSON, J. F.; ATKINS, M. B.; BYRD, D. R.; BUZAID, A. C.; COCHRAN, A. J.; COIT, D. G.; DING, S.; EGGERMONT, A. M.; FLAHERTY, K. T.; GIMOTTY, P. A.; KIRKWOOD, J. M.; McMASTERS, K. M.; MIHM JR, M. C.; MORTON, D. L.; ROSS, M. I.; SOBER, A. J.; SONDAK, V. K. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. v. 27, n. 36, p. 6199-6206, 2009.

BONHIN, R. G.; CARVALHO, G. M. de; GUIMARÃES, A. C.; CHONE, C. T.; CRESPO, A. N.; ALTEMANI, A. M. A. M.; AMSTALDEN, E. M. I. Histologic Correlation of Expression of Ki-67 in Squamous Cell Carcinoma of the Glottis According to the Degree of Cell Differentiation. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 30 de 1º de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e15afe804c58f17fb8f0f8dc39d59d3e/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+N%C2%BA+30,+de+1%C2%BA+de+Junho+de+2012.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 23 de outubro de 2015.

BRESLOW, A. Tumor Thickness, Level of Invasion and Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma. Annals of Surgery. v. 182, n. 5, p. 572-575, 1975.

BRUNELLI, D. Various Skin Topics. Med Art New Digital Medical Art. Disponível em: <http://www.med-ars.it/galleries/various_2.htm>. Acesso em 19 de outubro de 2015.

CAINI, S.; BONIOL, M.; TOSTI, G.; MAGI, S.; MEDRI, M.; STANGANELLI, I.; PALLI, D.; ASSEDI, M.; DEL MARMOL, V.; GANDINI, S.. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. European Journal of Cancer, Florence (Italy). v. 50, n. 15, p. 2649-2658, 2014.

CAINI, S.; GANDINI, S.; SERA, F.; RAIMONDI, S.; FARGNOLI, M. C.; BONIOL, M.; ARMSTRONG, B. K. Meta-analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma According to

Anatomical Site and Clinico-pathological Variant. *European Journal of Cancer*, Florence (Italy). v. 17, n. 45, p. 3054-63, 2009.

CAMPBELL, C.; QUINN, A. G.; ANGUS, B.; FARR, P. M.; REES, J. L. Wavelength Specific Patterns of *p53* Induction in Human Skin Following Exposure to UV Radiation. *Cancer Research*. v. 53, p. 2697-2699, 1993.

CASSARINO, D. S.; DERIENZO, D. P.; BARR, R. J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Comprehensive Clinicopathologic Classification. *Journal of Cutaneous Pathology*. v. 33, p. 261-279, 2006.

CHANG, C.; MURZAKU, E. C.; PENN, L.; ABBASI, N. R.; DAVIS, P. D.; BERWICK, M.; POLSKY, D. More Skin, More Sun, More Tan, More Melanoma. *American Journal of Public Health*. v. 104, n. 11, p. e92-e99, 2014.

DE VRIES, E.; COEBERGH, J. W.. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *European Journal of Cancer*. v. 40, n. 16, p. 2355-2366, 2004.

DENNIS, L. K.; FREEMAN, L. E.; VANBEEK, M. J.. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Annals of Internal Medicine*, Iowa. v. 139, n. 12, p. 966-978, 2003.

DIAZ, J. H.; NESBITT, L. T. Jr. Sun exposure behavior and protection: recommendations for travelers. *Journal of Travel Medicine*. v. 20, n. 2, p. 108-118, 2013.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores Solares. *Química Nova*. v. 30, n. 1, p. 153-158, 2007.

FOOD and DRUG ADMINISTRATION-FDA. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of Final Monograph, August 27, 2007. v. 72, n. 165.

GANDINI, S.; SERA F.; CATTARUZZA, M. S.; PASQUINI, P.; PICCONI, O.; BOYLE, P.; MELCHI, C. F.. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer*, Italy. v. 41, n. 1, p. 45-60, 2005.

GORHAM, E. D.; MOHR, S. B.; GARLAND, C. F.; CHAPLIN, G.; GARLAND, F. C.. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Annals of epidemiology*. v. 17, n. 12, p. 956-963, 2007.

HABIF, T. P.. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

HALE, C. Diagram of the Breslow . Skin-melanocytic tumor Miscellaneous Breslow's system for tumor thickness. Disponível em: <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticbreslow.html>>. Acesso em 18 de outubro de 2015.

HOCKBERGER, P. E. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochemistry and Photobiology*, Chicago. v.76, n.6, p. 561-579, 2002.

HUNCHAREK, M.; KUPELNICK, B. Use of Topical Sunscreens and the Risk of Malignant Melanoma: A Meta-Analysis of 9067 Patients From 11 Case–Control Studies. *American Journal of Public Health*. v. 92, n. 7, p. 1173-1177, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2014.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO J. *Histologia Básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KADUNC, B.; PALERMO, E.; ADDOR, F.; METSAVAHT, L.; RABELLO, L.; MATTOS, R.; MARTINS, S.. *Tratado de Cirurgia Dermatológica Cosmeatria e Laser: Da Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C.. *Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LATHA, M. S.; MARTIS, J.; SHOBHA V; SHINDE, R. S.; BANGERA, S.; KRISHNANKUTTY, B.; BELLARY, S.; VARUGHESE, S.; RAO, P.; KUMAR, N. Sunscreening Agents: Review. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. v. 6, n. 11, p. 16-26, 2013.

LAZOVICH, D.; VOGEL, R. I.; BERWICK, M.; WEINSTOCK M. A.; WARSHAW, E. M.; ANDERSON, K. E. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. v. 20, n. 12, p. 2583-2593, 2011.

LIM, H. W. *Quantum Leaps: New, Improved Sunscreens Have Arrived*. The Skin Cancer Foundation, New York, 2015.

MERRILL, S. J.; ASHRAFI, S.; SUBRAMANIAN, M.; GODAR, D. E.. Exponentially increasing incidences of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors. *Dermato-Endocrinology*. v. 7, n. 1, e1004018, 2015.

MULLIKEN, J. S.; RUSSAK, J. E.; RIGEL, D. S.. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatologic clinics, New York (USA)*. v. 30, n. 3, p. 369-376, 2012.

NALDI, L.; CHATENOU, L.; BERTUCCIO, P.; ZINETTI, C.; DI LANDRO, A.; SCOTTI, L.; LA VECCHIA, C.. Improving sun-protection behavior among children: results of a cluster-randomized trial in Italian elementary schools. The "SoleSi SoleNo-GISED" Project. *The Journal of investigative dermatology, Italy*. v. 127, n. 8, p. 1871-1877, 2007.

OKUNO, E.; VILELA, M. A. C. *Radiação Ultravioleta: Características e Efeitos*. 1ª ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2005.

OSTERLIND, A. Epidemiology on Malignant Melanoma in Europe. *Acta Oncologica*. v. 31, n. 5, p. 903-908, 1992.

Picture ABCDE of the melanoma. Early Signs Of Skin Cancer With Our Clients. Disponível em: <<http://barberbanter.co.uk/early-signs-of-skin-cancer-with-our-clients/>>. Acesso em 18 de outubro de 2015.

PLANTA, M. B. Sunscreen and melanoma: is our prevention message correct? *Journal of the American Board of Family Medicine*, Roseville, v. 24, n. 6, p. 735-739, 2011.

RAMPAUL, A.; PARKIN, I. P.; CRAMER, L. P. Damaging and Protective Properties of Inorganic Components of Sunscreens Applied to Cultured Human Skin Cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. v. 191, p. 138-148, 2007.

ROELANDTS, R.. History of Photoprotection. *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*. Informa Healthcare USA, Inc., New York. p. 1-10, 2009.

RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D.. Rubin Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SCHULMAN, M. Proteção solar. ISIC - Instituto Schulman de Investigação Científica. Disponível em: <<http://isic.net.br/artigo-32>>. Acesso em 21 de outubro de 2015.

SERPONE, N.; DONDI, D.; ALBINI, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and skincare products. *Inorganica Chimica Acta*, Italy. v. 360, n. 3, p. 794-802, 2007.

SHUKLA, R. K.; SHARMA, V.; PANDEY, A. K.; SINGH, S.; SULTANA, S.; DHAWAN, A. ROS-mediated Genotoxicity Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles. *Toxicology in Vitro*. v. 25, p. 231-241, 2011.

SILVA, R. R.; MACHADO, P. F. L.; ROCHA, R. J.; SILVA, S. C. F. A Luz e os Filtros Solares: Uma Temática Sociocientífica. *Revista Virtual Química*. v. 7, n. 1, p. 218-241, 2014.

SKOTARCZAK, K.; OSMOLA-MAN, K. A.; LODYGA, M.; POLANSKA, A.; MAZUR, M.; ADAMSKI, Z.. Photoprotection: facts and controversies. *European review for medical and pharmacological sciences*. v. 19, n. 1, p. 98-112, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA-SBD. Nevos Displásicos. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/doencas/nevos-displasicos/>>. Acessado em 19 de dezembro de 2015.

TEMPERINI, A. Sundown: a história da marca. Disponível em: <<http://aletp.com/2007/01/sundown/>>. Acessado em 21 de dezembro de 2015.

TSIARA, W. G.; WEINSTOCK, M. A. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereologica. Journal Compilation*. v. 90, p. 115-124, 2011.

VAINIO, H.; MILLER, A. B.; BIANCHINI, F.. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *International Journal of Cancer*, France, v. 88, n. 5, p. 838-842, 2000.

VIETH, R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Reserch Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 25, p. 681-691, 2011.

WESTERDAHL, J.; INGVAR, C.; MASBACK, A.; OLSSON, H.. Sunscreen use and malignant melanoma. . *International Journal of Cancer*. v. 87, n. 1, p. 145-150, 2000.

WLASCHEK, M.; TANTCHEVA-POÓR, I.; BRENNEISEN, P.; KUHR, L.; RAZI-WOLF, Z.; HELLWEG, C; SCHNEIDER, L-A; MEEWES, C.; SCHARFFETTER-KOCHANÉK, K.. The negative effects of solar and artificial irradiation: photoaging of the skin, its clinical appearance and underlying mechanisms. *Sun Protection in Man. Comprehensive Series in Photosciences*. Elsevier; 2001, p. 115-130.

WOLFF, K.; JOHNSON, R. A.; SAAVEDRA, A. P. *Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e Texto*. 7ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

WONG, C. S. M.; STRANGE, R. C.; LEAR, J. T. Clinical Review: Basal Cell Carcinoma. *BMJ*. v. 327, p. 794-798, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme: Skin Cancers. Disponível em:
<<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>>. Acessado em 24 de setembro de 2015.

Apêndice

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Primeiro Autor	Ano de Publicação	Local do trabalho, país de origem	Órgão Financiador

METODOLOGIA

Delineamento da pesquisa	Medidas de associação	Coleta de dados	Análise estatística
<input type="checkbox"/> Caso-controle <input type="checkbox"/> Transversal <input type="checkbox"/> Coorte <input type="checkbox"/> Base populacional <input type="checkbox"/> Base hospitalar	<input type="checkbox"/> Odds ratio <input type="checkbox"/> Razão de prevalência <input type="checkbox"/> Risco relativo	<input type="checkbox"/> Questionário <input type="checkbox"/> Prontuário médico <input type="checkbox"/> Entrevista pelo telefone <input type="checkbox"/> Outros:	Métodos: Fatores de confusão ajustados:

PARTICIPANTES

Idade (anos) Média (Precisão da medida)	Sexo	Número
	M: F:	
Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	

EXPOSIÇÃO

Tipo de protetor solar	Classificação de frequência de uso	Outros dados

DESFECHOS

	Tipo de câncer de pele	Definição
1		
2		
3		

RESULTADOS

Desfechos	Expostos/N-expostos		N evento	N total	Não ajustado			Ajustado		
					Medidas§	95% IC#	P	Medidas§	95% IC#	P
	E									
	N									
	E									
	N									
	E									
	N									

§RR, OR, RP, DR

Mudar para DP ou EP, se necessário

10 Normas da Revista

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

RESUMO

O Resumo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, por isto deve conter as informações essenciais do artigo. Nos CSP a extensão do Resumo é restrita a 1.700 caracteres (incluindo espaços), o que torna a sua elaboração um desafio.

O Resumo é escrito depois do artigo pronto, mas não é corte e cola de frases soltas. É um sumário do que tem de mais importante, e deve atrair o leitor para o artigo completo. Frequentemente é a única parte do artigo que é lida. CSP não adota resumo estruturado, pois é grande a variedade de tipos de artigos recebidos. Em geral, o Resumo deve conter o objetivo, o método, os principais resultados e conclusão.

Na conclusão evite jargões do tipo “mais pesquisas são necessárias sobre o tema”, “os resultados devem ser considerados com cautela” ou “os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção”. No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES

1.4. Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês.

Revisão

Revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações).

As revisões sistemáticas devem seguir um delineamento metodológico próprio, partindo de uma pergunta específica, definindo uma estratégia de busca bibliográfica adequada e que possa ser replicada, estabelecendo critérios de inclusão e exclusão de estudos relevantes, avaliando o risco de viés dos estudos incluídos na revisão e, finalmente, promovendo uma síntese das evidências encontradas, incluindo suas implicações e limitações, de modo a apontar para caminhos futuros de condutas profissionais, políticas públicas e/ou de investigação. Recomendamos enfaticamente que as revisões sistemáticas sigam as diretrizes delineadas pelo *checklist* do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, <http://www.prisma-statement.org/>).

A seleção das bases de dados a serem pesquisadas deve ser compatível com o objeto da revisão sistemática. Por exemplo, para buscas sobre temas gerais de medicina esperamos a inclusão, ao menos, das bases MEDLINE e EMBASE. As revisões sobre temas relacionados à enfermagem, PsycINFO e AMED, respectivamente. Mais detalhes sobre a seleção de bases de dados, bem como outros aspectos metodológicos para o bom desenvolvimento de revisões sistemáticas, podem ser encontrados em http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf e <http://handbook.cochrane.org/>.

A avaliação da qualidade/risco de viés dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas representa um passo muito importante para este tipo de revisão. Para avaliação dessa dimensão de ensaios clínicos recomendamos o instrumento desenvolvido pela Cochrane Collaboration. Já para avaliação da qualidade/risco de viés de estudos observacionais incluídos nas revisões sistemáticas recomendamos um dos seguintes instrumentos: a) Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies; ou b) Research Triangle Institute Item Bank (<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/414/1612/RTI-item-bank-bias-precision-130805.pdf>).

Temos especial interesse em revisões que abordem intervenções em Saúde Pública, incluindo o cuidado de saúde. Reconhecemos que esse campo está em processo de desenvolvimento e que ainda há diversas questões relativas à melhor forma de conduzir tais estudos que requerem amadurecimento. Esse fato será levado em consideração durante a avaliação desse tipo de revisão que desejamos fomentar. Sugerimos ainda como possíveis referências para

autores interessados nesse tipo de investigação o capítulo 3 do livro “Systematic Reviews CRD’s guidance for undertaking review in health care” associando link para http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf e o material “Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews” do Institute of Medicine.

Por outro lado, também temos interesse em outras formas de revisão – narrativas e integrativas- as quais devem promover uma visão abrangente sobre um tópico ligado ao campo da Saúde Pública. Espera-se que essas revisões construam sínteses sobre os desenvolvimentos recentes, estado-da-arte, os dilemas e as lacunas de conhecimento associados ao tema abordado.

2 NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 CPS publica somente artigos inédito e originais, e que não estejam em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 Serão aceitas contribuições em Português, Inglês e Espanhol.

2.4 Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

2.6 Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública, o direito de primeira publicação.

7. AGRADECIMENTOS

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. REFERÊNCIAS

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos (Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. NOMENCLATURA

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

11. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo email: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha? Clique aqui”.

11.4 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. ENVIO DO ARTIGO

12.1 A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a “Central de Autor” e selecionar o link “Submeta um novo artigo”.

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

12.5 O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

12.7 Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados. Não se aceitam equações e caracteres especiais (por ex.: letras gregas, símbolos) no resumo.

12.7.1 Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais – link resumo)

12.8 Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor do artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5 cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumo; nome(s) do(s), afiliação ou qualquer outra informação que identifique

o(s) autor(es), agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabela(s)).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

12.15 Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 Tabelas. As tabelas podem ter até 17 cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

12.19 Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivos: XLS (Microsoft Excell), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5 cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10MB.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF

(Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

12.28 Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá um mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

15. PROVA DE PRELO

15.1 A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba “Documentos”. Seguindo o passo a passo:

15.2.1 Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições);

15.2.2 Encaminhar para cada um dos autores a prova do prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.3 Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.4 As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);

15.2.5 Informações importantes para o envio de correções na prova;

15.2.5.1 A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;

15.2.5.2 Não serão aceitas correções diretamente no arquivo PDF;

15.2.5.3 As correções deverão ser litadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

15.3 As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

10.1 Artigo

Uso de Protetores Solares e Risco de Câncer de Pele: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise

Elizabet Saes da Silva¹

Roberto Tavares²

Felipe Paulitsch³

Linjie Zhang⁴

1 Fisioterapeuta, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

2 Aluno de graduação, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

3 Professor adjunto, Pós-doutorando, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

4 Professor associado, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

Autor para correspondência:

Linjie Zhang, Professor Associado

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande

Rua Visconde de Paranaguá, 102 – Centro, Rio Grande-RS, Brasil

Telefone/fax: +55 5333030226

e-mail: lzhang@furg.br

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre o uso de protetor solar e o risco de câncer de pele, tanto em adultos quanto em crianças.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise. A busca eletrônica dos estudos observacionais e ensaios randomizados foi realizada nas bases de dados PUBMED, BIREME e Google Scholar. A seleção dos estudos, a avaliação do risco de vieses e extração de dados foram realizadas independentemente por três pesquisadores. A meta-análise foi feita utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Foram calculados odds ratio (OR) e seus intervalos de confiança 95% (IC 95%) para estimar associação.

Resultados: Foram incluídos na revisão 25 estudos com 8.987 casos de câncer de pele. A meta-análise não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e melanoma [21 estudos com 8.130 casos, OR=1.05 IC95% 0.90-1.22] ou outros tipos de câncer [5 estudos com 857 casos, OR=0.99, IC95% 0.63-1.57]. A meta-regressão evidenciou uma relação inversa entre altitude do local de estudo e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (coeficiente de -0,0003, p=0,02). Na análise de subgrupo, um maior risco de câncer associado ao protetor solar foi encontrado em 10 estudos realizados antes da década 90 [OR=1,24, IC95% 0,99-1.55, p=0,05], enquanto um efeito benéfico, mas não estatisticamente significativo, do protetor solar contra câncer de pele foi encontrado em 15 estudos realizados a partir de 1990 [OR=0,93, IC95% 0,75-1,15].

Conclusão: Esta revisão sistemática sugere que não há associação significativa entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele.

Descritores: Câncer de pele; Neoplasias Cutâneas; Melanoma; Protetor solar; meta-análise

ABSTRACT

Aim: To investigate the association between use of sunscreen and risk of skin cancer, both in adults and children.

Methods: The electronic search of observational studies and randomized trials was performed in the databases PUBMED, BIREME and Google Scholar. Study selection, assessment of risk of bias and data extraction were performed independently by three researchers. The meta-analysis was conducted using random effects model. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to estimate association.

Results: Twenty-five studies with 8987 cases of skin cancer were included in this review. A meta-analysis did not show a significant association between use of sunscreen and melanoma [21 studies with 8130 cases, OR=1.05 95% CI 0.90-1.22] or other types of cancer [5 studies with 857 cases, OR=0.99, 95% CI 0.63-1.57]. Meta-regression showed an inverse relationship between altitude of study setting and OR of association between sunscreen use and risk of skin cancer (coefficient -0.0003, $p=0.02$). In subgroup analysis, an increased risk of cancer associated with sunscreen use was observed in 10 studies conducted before 1990s [OR=1.24, 95% CI 0.99-1.55, $p=0.05$], while a beneficial but not statistically significant effect of sunscreen against skin cancer was observed in 15 studies conducted from 1990 [OR=0.93, 95% CI 0.75-1.15].

Conclusion: This systematic review suggests that there is not significant association between sunscreen use and risk of skin cancer.

Keywords: Skin cancer; Skin neoplasms; Melanoma; Sunscreen; Meta-analysis

INTRODUÇÃO

A exposição intermitente de radiação ultravioleta na pele, considerada como um suposto efeito saudável é um fator de risco estabelecido para o câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) e melanoma. A exposição particularmente irregular e intensa à luz solar aumenta significativamente o risco de melanoma, enquanto que a exposição crônica mais regular é inversamente associada com melanoma. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Para reduzir o eritema ou queimaduras solares, foram desenvolvidos inicialmente, protetores solares para esta finalidade. ^{7, 8} Apesar da criação de novos protetores solares, não houve redução da incidência de câncer de pele. ⁹ Pelo contrário, a incidência de câncer de pele não-melanoma e melanoma está aumentando nas últimas décadas.

Atualmente, a nível mundial, há entre 2 e 3 milhões de casos de câncer de pele não-melanoma e melanoma. ¹⁰ No Brasil, estima-se 395 mil casos novos de câncer de pele não melanoma, sendo 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino. Quanto ao melanoma, sua letalidade é elevada, porém sua incidência é baixa (2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres). As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se na região Sul. ⁶

Estudos relatam evidência contraditória de proteção ao risco de melanoma com o uso do protetor solar, e em menor grau para o carcinoma basocelular. ^{4, 11} Dois estudos ^{12, 13} apontam que o aumento do risco de melanoma está relacionado com a duração de exposição solar, o que pode explicar por que o uso de protetor solar tem sido relatado como um fator de risco para melanoma, carcinoma basocelular, e desenvolvimento de nevos.

Três revisões sistemáticas mais antigas ^{7, 14, 15} investigaram associação entre uso de protetor solar e câncer de pele. Todas as três revisões mostraram que não havia associação significativa entre protetor solar e risco de melanoma. Uma delas ¹⁵ mostrou que efeito do protetor solar depende da latitude, ou seja, o uso de protetor solar pode contribuir para um aumento significativo de risco de melanoma na população residente em latitude $> 40^{\circ}$ enquanto seu uso tem potencial contra melanoma na população residente em latitude $< 40^{\circ}$.

Uma revisão sistemática recentemente publicada ¹⁶ concluiu que não houve associação significativa entre uso de protetor solar e risco de melanoma maligno, tanto para 19 estudos caso-controle quanto para 2 estudos de coorte. Porém, um ¹⁷ dos 2 estudos de coorte foi erroneamente incluído na revisão, pois este estudo investigou associação entre uso de protetor solar e exposição solar, mas não do melanoma.

Até o momento, associação entre protetor solar e risco de outros cânceres de pele não foi investigada através de revisão sistemática.

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como principal objetivo investigar a associação entre o uso de protetor solar e o risco de todos os tipos de câncer de pele, tanto em adultos quanto em crianças.

MÉTODOS

A condução da revisão e o relato dos resultados foram baseadas nas recomendações da PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).¹⁸

Fontes de Dados e Estratégia de Busca

A busca eletrônica foi feita nas bases de dados da PUBMED, BIREME e Google Scholar para identificar estudos sobre associação entre uso de protetor solar e câncer de pele. A estratégia de busca foi a combinação dos seguintes descritores: (Sunscreen OR sunblock OR “suntan lotion” OR “sunburn cream” OR “block out” OR "solar protector" AND (cancer OR tumor OR neoplasm OR melanoma OR “basal-cell carcinoma” OR “squamous-cell carcinoma”). Não houve restrição da língua de publicação. As referências bibliográficas dos artigos obtidos foram revisadas para identificar os estudos adicionais.

Seleção dos Estudos

Para serem incluídos nesta revisão, os estudos tinham de cumprir todos os seguintes critérios: 1) Tipo de estudo: estudos observacionais (caso-controle, transversal ou coorte) ou ensaio clínico randomizado; 2) Tipo de participantes: adultos e crianças; 3) Tipo de intervenção (fator de exposição): uso de protetor solar classificado em duas ou mais categorias dependendo da frequência de uso; 4) Tipo de desfecho: diagnóstico médico de câncer de pele (melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular).

Foram excluídos os estudos que não apresentam odds ratios para estimar associação entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele, nem os dados originais que permitem o cálculo de odds ratios; artigos de revisão, editorial ou carta ao editor; estudos que investigam somente hábitos de proteção solar.

O processo de seleção dos estudos foi realizado independentemente por três pesquisadores a partir de duas etapas: na primeira, o título e o resumo dos artigos identificados na busca eletrônica foram revisados para selecionar os estudos potenciais para essa revisão. Foram obtidos os artigos com texto íntegro quando os dados contidos no título e no resumo preencheram os critérios de inclusão ou quando não apareciam dados suficientes para tomar decisão sobre a sua inclusão. Na segunda etapa, foi realizada uma leitura detalhada dos artigos obtidos com texto íntegro, para selecionar definitivamente os estudos, verificando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. As discordâncias entre três revisores foram resolvidas por consenso.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada independentemente por dois revisores conforme as recomendações do NIH (*National Institutes of Health*), sendo classificados como bom, razoável e pobre.

Extração dos Dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores, utilizando-se um formulário-padrão (Apêndice 1) Os dados extraídos foram verificados por outro revisor. Os seguintes dados dos estudos originais foram coletados: 1) Identificação: nome do primeiro autor, ano de publicação, local do trabalho e financiador do trabalho; 2) Participantes: idade, gênero, tamanho da amostra, critérios de inclusão e exclusão; 3) Métodos: delineamento da pesquisa, classificação da exposição (protetor solar), definição dos desfechos (melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular), potenciais fatores confundidores, instrumentos utilizados para coleta de dados, métodos de análise estatística; 4) Resultados: para estudos caso-controle: números de casos, número de controle, número de expostos e não expostos em cada grupo, odds ratios (OR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%); para estudos transversais e estudos de coorte: número total de participantes, número de participantes nos grupos expostos e não expostos, número de câncer de pele em cada grupo, medida de associação (OR ou razão de prevalência ou risco relativo e IC 95%); para ensaios randomizados: número randomizado de participantes nos grupos de intervenção e controle, número de câncer de pele em cada grupo, medida de associação (OR ou risco relativo e IC 95%).

Análise Estatística

Os dados extraídos dos estudos originais foram importados para o banco de dados Excel, e posteriormente, convertido para um banco de dados Stata para a meta-análise. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios para a meta-análise. A associação entre uso de protetor solar e presença de qualquer tipo de câncer de pele foi avaliada através de cálculo do resultado combinado de OR e IC 95%. Quando o risco relativo e IC 95% foram a medida de associação nos estudos primários, utilizamos esses valores para a meta-análise, pois os valores de OR e risco relativo são muito próximos quando o desfecho é um evento raro como câncer de pele. Para a meta-análise geral incluindo todos os estudos, combinamos duas ou mais categorias de frequências de uso em uma única categoria “Uso de protetor solar”, comparando com a categoria de referência “Nunca/raramente”. Para os estudos que utilizaram a maior frequência de uso como referência, os valores de OR e IC 95% foram convertidos para a referência “Nunca/raramente”.

A heterogeneidade entre estudos foi avaliada utilizando a estatística I^2 que varia de 0% a 100% e mede o grau de inconsistência dos resultados entre os estudos, com valores de 25%, 50% e 75%, correspondendo a baixa, moderada e elevada heterogeneidade, respectivamente.

Para investigar as possíveis fontes de heterogeneidade e identificar os potenciais fatores modificadores de efeitos do protetor solar, foram realizadas as análises de subgrupos de acordo com faixa etária (adultos vs. crianças), ano de realização do estudo (antes da década 90 vs. a partir de 1990), delineamento do estudo (retrospectivo vs. prospectivo), ajuste para fatores de confusão ou emparelhamento (sim vs. não), tipo de câncer (melanoma vs. outro câncer) e tipo de comparação da frequência de uso (frequência máxima “sempre/quase sempre” vs. nunca/raramente; qualquer uso vs. nunca/raramente). A influência dos fatores geográficos (altitude, latitude e longitude) no efeito do protetor solar foi investigada através de meta-regressão.

O viés de publicação foi avaliado através do gráfico de funnel e teste de Egger.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa STATA (versão 11.0).

RESULTADOS

Das 1497 citações identificadas pela busca eletrônica, 26 artigos que relataram 25 estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 1). As características gerais dos 25 estudos incluídos são demonstradas na Tabela 1. Vinte e dois estudos foram de caso-controle, dois de coorte e um de ensaio randomizado. Foram 8.987 casos de câncer de pele e 167.175 participantes, em 13 países através de 3 continentes (América do Norte e do Sul, Europa e Oceania). Vinte estudos abordaram somente melanoma, 2 estudos abordaram somente carcinoma espinocelular, 2 somente carcinoma basocelular, e 1 apresentou o melanoma e carcinoma espinocelular.

A Tabela 2 mostra avaliação de qualidade dos 26 estudos incluídos na revisão. A qualidade dos 12 estudos foi classificada como razoável devido ao potencial risco de vieses.

A meta-análise geral incluindo todos os 25 estudos não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e câncer de pele (OR=1,03, IC 95% 0,89-1,19, $I^2=87.5\%$) (Figura 2). No subgrupo “Melanoma” representaram 21 artigos, num total de 8130 casos de 57.644 participantes. Oito estudos mostraram que o uso de protetores solares pode aumentar o risco de melanoma maligno, enquanto 5 relataram ser um fator de proteção contra o melanoma, e 8 não mostraram associação significativa. Os resultados somatórios indicaram que o protetor solar não teve associação significativa com o risco de melanoma [OR=1.05 IC95% 0.90-1.22, $I^2=85,9\%$]. O subgrupo “outro câncer” apresentou 5 estudos, num total de 857 casos de 111.152 participantes. Quatro não mostraram associação significativa e apenas um apresentou proteção do protetor solar contra o câncer. Os resultados somatórios neste subgrupo não mostrou associação significativa [OR=0.99, IC95% 0.63-1.57, $I^2=90.3\%$].

A Tabela 3 mostra os resultados de outras análises de subgrupos. Na análise de subgrupo de acordo com ano de realização do estudo, dos 10 estudos realizados antes da década 90, 8 apresentaram OR >1 indicando o uso de protetor solar como fator de risco para câncer de pele, e a associação foi estatisticamente significativa em 6 estudos. A meta-análise desses 10 estudos, com um total de 116.502 participantes e 3383 casos, mostrou o maior risco de câncer de pele associado ao uso de protetor solar [OR=1,24, IC95% 0,99-1,55, $I^2=89,6\%$]. Essa associação foi marginalmente significativa ($p=0,05$). Dos 15 estudos realizados a partir de 1990, 8 apresentaram OR >1 e os resultados foram estatisticamente significativos em 3 estudos; 7 estudos apresentaram OR <1 indicando o uso de protetor solar como fator de proteção contra câncer de pele, e os resultados foram estatisticamente significativos em 4

estudos. A meta-análise desses 15 estudos, com um total de 50673 participantes e 5604 casos, mostrou um efeito benéfico, mas não estatisticamente significativo, do protetor solar contra câncer de pele [OR=0,93, IC95% 0,75-1,15, I²=82,5%].

O delineamento da pesquisa, o controle dos fatores de confusão, a idade de participantes e o tipo de comparação da frequência de uso não afetaram significativamente os valores de ORs da associação entre uso de protetor solar e câncer de pele (Tabela 3).

As Figuras 3-5 mostram os resultados da meta-regressão. Foi observada uma relação inversa entre altitude do local de estudo e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (coeficiente de -0,0003, p=0,02), ou seja, cada aumento de 100 metros em altitude resulta em uma redução de 0,03 em valor de OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (Figura 3). Após ajuste para latitude e longitude, o coeficiente da regressão foi de -0,0002 e este resultado foi marginalmente significativo (p=0,08). Foi observada uma relação positiva entre latitude e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (coeficiente de 0,003, p=0,20), ou seja, cada aumento de um grau em latitude resulta em um aumento de 0,003 em valor de OR da associação entre protetor solar e câncer de pele. Porém, este resultado não foi estatisticamente significativo (Figura 4). Foi observada também uma relação positiva, mas não estatisticamente significativa, entre longitude e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele (Figure 5).

O gráfico de funnel e o teste de Egger não evidenciaram a presença de viés de publicação (Figura 6).

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise incluiu 23 estudos retrospectivos e dois estudos prospectivos, envolvendo um total de 167.175 participantes (8.987 casos), não mostrou associação significativa entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele, tanto para melanoma quanto para outros tipos de câncer. A altitude geográfica parece ser um potencial fator modificador dos efeitos do protetor solar, ou, seja, quanto maior a altitude maior seja o efeito benéfico de protetor solar contra câncer de pele.

Comparando com revisões sistemáticas prévias, esta revisão incluiu o maior número de estudos, tanto retrospectivos e quanto prospectivos. Além disso, vários potenciais fatores modificadores do efeito de protetor solar e possíveis fontes de heterogeneidade dos resultados entre os estudos foram investigados através de análises de subgrupos e meta-regressão.

Esta revisão sistemática e as revisões prévias uniformemente demonstraram que não há associação significativa entre o uso de protetor solar e o risco de melanoma. Além disso, esta revisão sistemática mostrou que também não há associação significativa entre uso de protetor solar e risco de outros tipos de câncer de pele.

Esta revisão sistemática, pela primeira vez, mostrou uma relação inversa entre altitude do local de estudo e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele, sugerindo que quanto maior a altitude maior seja o efeito benéfico de protetor solar contra câncer de pele. Acreditamos que a influência de altitude no efeito do protetor solar contra o câncer de pele é provavelmente mediada através da intensidade da radiação ultravioleta. É bem conhecido que radiação ultravioleta aumenta com a altitude devido a ser menor a espessura de atmosfera para atenuar.¹⁹ Portanto, o efeito de protetor solar contra câncer de pele pode ser mais evidente nos indivíduos residentes em altitude mais elevada onde a intensidade da radiação ultravioleta é maior.

Na revisão de Gorham *et al.*¹⁵, o efeito de latitude na direção e força de associação entre protetor solar e risco de melanoma foi investigado, mostrando que o uso de protetor solar como fator de risco para melanoma na população residente em latitude $>40^{\circ}$ e fator de proteção contra melanoma na população residente em latitude $<40^{\circ}$. A presente revisão também mostrou uma relação positiva, embora não estatisticamente significativa entre latitude do local de estudo e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele, apoiando os resultados da revisão Gorham *et al.*¹⁵. Os autores acreditavam que a influência de latitude no efeito do protetor solar é provavelmente mediada através de nível de pigmentação de pele, mas não da intensidade da radiação ultravioleta. A presente revisão evidenciou na análise de subgrupo que cor de pele ou cabelo não teve influência na associação entre protetor solar e câncer de pele, não apoiando a hipótese levantada por Gorham *et al.*¹⁵. Desta forma, acreditamos que a influência tanto da longitude quanto da latitude no efeito do protetor solar é provavelmente mediada pela radiação ultravioleta.

A análise de subgrupo desta revisão mostrou um aumento de 24% de risco de câncer de pele associado com uso do protetor solar entre 10 estudos realizados antes de 1990. Os 15 estudos realizados a partir de 1990 mostraram um risco diminuído de 7%, embora não tenha sido estatisticamente significativo. Estes resultados sugerem que os protetores solares utilizados antes de década 90, provavelmente, eram menos eficientes. Eles foram criados para proteger da radiação UVB, mas não protegiam da radiação UVA, que pode danificar células (queratinócitos) na camada basal da epiderme, onde ocorrem a maioria dos cânceres de pele.

^{20, 21} A partir de 1990, observou-se uma provável melhora da eficácia dos protetores, apresentando novos componentes que bloqueavam UVA, adicionados após 1989, como o Avobenzona, Parsol 1789, dióxido de titânio, óxido de zinco entre outros. ^{22, 23} Entretanto, deve-se ressaltar que dois componentes chamados óxido de zinco e dióxido de titânio, tem sido investigados, em alguns estudos, por possíveis alterações quando irradiados ao UV, modificando a estrutura do DNA celular levando a apoptose. ^{24, 25, 26, 27, 28}

O bloqueio excessivo feito por alguns componentes não permite a síntese de vitamina D, que é estimulada pela radiação UVB, que protege contra o aparecimento do câncer. ^{22, 29} O estudo de caso-controle de Lazovich *et al.*³⁰, argumenta que o protetor solar aumenta o risco de melanoma pelo aumento da exposição à radiação UVA, pois o FPS só protege contra UVB, absorvendo produtos químicos do filtro solar, diminuindo a síntese da vitamina D, podendo interferir com os mecanismos de defesa inatos da pele.

As análises de subgrupos desta revisão não evidenciaram a influência significativa do delineamento de estudo, do controle de fatores de confusão e da idade dos participantes na associação entre o protetor solar e câncer de pele.

A análise de dose-resposta entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele não foi realizada nesta revisão devido à grande heterogeneidade entre estudos quanto à definição da dose de exposição. Em alguns estudos, a dose de exposição foi baseada em tempo de uso, mas em outros estudos, na frequência de uso. Mesmo entre os estudos que utilizaram a frequência de uso como dose de exposição, houve variações substanciais quanto a categoria de frequência e grupo de referência. Na análise de subgrupo de acordo com frequência de uso, a comparação entre frequência máxima (sempre/quase sempre) e categoria de referência “nunca/raramente” gerou resultados semelhantes aos de análise geral (uso vs. nunca/raramente) quanto à associação entre protetor solar e câncer de pele. Estes resultados sugerem que provavelmente não há uma relação dose-resposta entre o uso de protetor solar e risco de câncer de pele. A meta-análise de Dennis *et al.* ⁷ utilizou modelos log-lineares para investigar a relação dose-resposta, porém não foi encontrada a relação significativa entre frequência ou tempo de uso de protetor solar e risco de melanoma.

Esta revisão sistemática com meta-análise pode ter algumas limitações. Os estudos incluídos na revisão são muito heterogêneos. A heterogeneidade persistiu nas análises de subgrupo de acordo com o delineamento do estudo, fatores de confusão, ano de realização, frequência de uso e idade dos participantes. Há razões possíveis para persistir, a maioria dos estudos foi de caso-controle, e com isso, estão sujeitos a viés de seleção e recordatória;

variações nas categorias relacionadas ao uso do protetor solar; variações nas características das populações estudadas; diferenças geográficas dos locais de realização da pesquisa. A etiologia do câncer de pele é multifatorial e complexa. Muitos outros fatores de confusão, tais como fatores genéticos e fatores comportamentais, não foram investigados e controlados nos estudos originais. A interpretação dos resultados das análises de subgrupos deve ser cautelosa devido à natureza da comparação indireta nestes tipos de análise. Esses resultados são apenas sugestivos, mas não conclusivos.

Em conclusão, os resultados desta revisão sistemática com meta-análise sugerem que não há associação significativa entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele, tanto para melanoma quanto para outros tipos de câncer. Os efeitos benéficos do protetor solar parecem ser mais evidentes na população residente nos locais com maior altitude ou menor longitude. Devido à heterogeneidade dos resultados, potencial risco de vieses dos estudos retrospectivos e muitos fatores de confusão não controlados, o nível da evidência desta revisão sistemática é considerada baixo. Novos estudos prospectivos de base populacional são necessários para investigar os efeitos do uso de protetor solar na prevenção de câncer de pele.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osterlind A. Epidemiology on malignant melanoma in Europe. *Acta Oncol.* 1992;31(8):903-8. [PubMed PMID: 1290637].
2. Hockberger, P. E.. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochemistry and photobiology.* 2002; 76(6), 561-579.
3. Naldi, L., Chatenoud, L., Bertuccio, P., Zinetti, C., Di Landro, A., Scotti, L., La Vecchia, C.. Improving sun-protection behavior among children: results of a cluster-randomized trial in Italian elementary schools. The “SoleSi SoleNo-GISED” Project. *Journal of Investigative Dermatology.* 2007, 127(8), 1871-1877.
4. Mulliken JS, Russak JE, Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin.* 2012 Jul;30(3):369-76. doi: 10.1016/j.det.2012.04.002. Review. [PubMed PMID: 22800545].
5. Caini, S., Gandini, S., Sera, F., Raimondi, S., Fargnoli, M. C., Boniol, M., & Armstrong, B. K.. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European journal of cancer.* 2009, 45(17), 3054-3063.
6. Estimativa, I. N. C. A.. Incidência do Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2014. Rio de Janeiro.
7. Dennis, L. K., Freeman, L. E. B., & VanBeek, M. J.. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Annals of internal medicine.* 2003, 139(12), 966-978.
8. Diaz JH, Nesbitt LT Jr. Sun exposure behavior and protection: recommendations for travelers. *J Travel Med.* 2013 Mar-Apr;20(2):108-18. doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00667.x. Review. [PubMed PMID: 23464719].
9. Merrill, S. J., Ashrafi, S., Subramanian, M., & Godar, D. E. (2015). Exponentially increasing incidences of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors. *Dermato-Endocrinology*, 7(1), e1004018. <http://doi.org/10.1080/19381980.2014.1004018>. [PubMed PMC4579973]
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme: Skin Cancers. Available at: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>. [Accessed on september 24, 2015].
11. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer.* 2000 Dec 1;88(5):838-42. [PubMed PMID: 11072258].
12. Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, Guggisberg D, Eggermont AM. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Aug 4;91(15):1304-9. [PubMed PMID: 10433619].

13. Westerdahl J, Ingvar C, Mâsbäck A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2000 Jul 1;87(1):145-50. [PubMed PMID: 10861466].
14. Huncharek M, Kupelnick B. Use of Topical Sunscreens and the Risk of Malignant Melanoma: A Meta-Analysis of 9067 Patients From 11 Case–Control Studies. *American Journal of Public Health*. 2002; 92(7):1173-1177. [PubMed PMC1447210]
15. Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol*. 2007 Dec;17(12):956-63. [PubMed PMID: 18022535].
16. Xie F, Xie T, Song Q, Xia S, Li H. Analysis of association between sunscreens use and risk of malignant melanoma. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(2):2378-2384. [PubMed PMC4402823]
17. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44. Review. [PubMed PMID: 15617989].
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
19. Blumthaler, M., Ambach, W., & Ellinger, R.. Increase in solar UV radiation with altitude. *Journal of photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1997, 39(2), 130-134.
20. Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma? *J Invest Dermatol*. 2003 Oct;121(4):862-8. [PubMed PMID: 14632206].
21. Lund LP, Timmins GS. Melanoma, long wavelength ultraviolet and sunscreens: controversies and potential resolutions. *Pharmacol Ther*. 2007 May;114(2):198-207. Review. [PubMed PMID: 17376535].
22. Bissonnette R. Update on sunscreens. *Skin Therapy Letter*. 1997; 2:5.
23. Diffey BL. Sunscreens and melanoma: the future looks bright. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):378-81. [PubMed PMID: 16086753]
24. Beitner H, Norell SE, Ringborg U, Wennersten G, Mattson B. Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol*. 1990 Jan;122(1):43-51. [PubMed PMID: 2297503]
25. Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, Knowland J. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett*. 1997 Nov 24; 418(1-2):87-90. [PubMed PMID: 9414101]
26. Serpone, N.; Salinaro, A.; Emeline, A. Deleterious Effects of Sunscreens Titanium Dioxide Nanoparticles on DNA. Efforts to Limit DNA Damage by Particle Surface

Modification. The Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers- SPIE. 2001, 4258: 86-98.

27. Newman MD, Stotland M, Ellis JI. The safety of nanosized particles in titanium dioxide- and zinc oxide-based sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):685-92. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.051. Review. [PubMed PMID: 19646780]

28. Shukla RK, Sharma V, Pandey AK, Singh S, Sultana S, Dhawan A. ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicol In Vitro*. 2011 Feb;25(1):231-41. doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.008. [PubMed PMID: 21092754]

29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. Review. [PubMed PMID: 17634462]

30. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Warshaw EM, Anderson KE. Melanoma Risk in Relation to Use of Sunscreen or Other Sun Protection Methods. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011;20(12):2583-2593. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0705. [PubMed PMC4399380]

31. Autier P, Doré JF, Schifflers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF, Gefeller O, Liabeuf A, Lejeune F, Lienard D, et al. Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer*. 1995 Jun 9;61(6):749-55. [PubMed PMID: 7790106]

32. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, Gleisner AL. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):557-62. [PubMed PMID: 12358823]

33. Cress RD, Holly EA, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. V. Characteristics of those who tan and those who burn when exposed to summer sun. *Epidemiology*. 1995 Sep;6(5):538-43. [PubMed PMID: 8562632]

34. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Auñon P, Espinosa Arranz E, Jalon Lopez JI, Ordoñez Gallego A. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res*. 1999 Apr; 9(2):199-205. [PubMed PMID: 10380943]

35. Gon A, Minelli L. Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol*. 2011 Oct;50(10):1286-90. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04947.x. [PubMed PMID: 21950299]

36. Graham S, Marshall J, Haughey B, Stoll H, Zielezny M, Brasure J, West D. An inquiry into the epidemiology of melanoma. *Am J Epidemiol*. 1985 Oct;122(4):606-19. [PubMed PMID: 4025303]

37. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):723-9. Erratum in: *Lancet* 1999 Sep 18;354(9183):1038. [PubMed PMID: 10475183]

38. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):257-63. doi: 10.1200/JCO.2010.28.7078. [PubMed PMID: 21135266]
39. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jul 19;87(14):1061-6. [PubMed PMID: 7616597]
40. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol*. 1995 May 15;141(10):923-33. [PubMed PMID: 7741122]
41. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ, Blackwell JB, Cumming FJ, English DR, Holland S, Kelsall GR, Matz LR, Rouse IL, et al. The causes of malignant melanoma: results from the West Australian Lions Melanoma Research Project. *Recent Results Cancer Res*. 1986;102:18-37. [PubMed PMID: 3738185]
42. Klepp O, Magnus K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. *Int J Cancer*. 1979 Apr 15;23(4):482-6. [PubMed PMID: 437925]
43. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995 Feb 8;60(4):489-94. [PubMed PMID: 7829262]
44. Luiz OC, Gianini RJ, Gonçalves FT, et al. Ethnicity and Cutaneous Melanoma in the City of Sao Paulo, Brazil: A Case-Control Study. Khudyakov YE, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36348. doi:10.1371/journal.pone.0036348.
45. Naldi L, Gallus S, Imberti GL, Cainelli T, Negri E, La Vecchia C. Sunscreens and cutaneous malignant melanoma: an Italian case-control study. *Int J Cancer*. 2000 Jun 15;86(6):879-82. [PubMed PMID: 10842205]
46. Olsen CM, Thompson BS, Green AC, Neale RE, Whiteman DC; QSkin Sun and Health Study Group.. Sun Protection and Skin Examination Practices in a Setting of High Ambient Solar Radiation: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):982-90. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0739. [PubMed PMID: 26039788]
47. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer*. 1988 Sep 15;42(3):319-24. [PubMed PMID: 3417359]
48. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control*. 1996 Mar;7(2):275-83. [PubMed PMID: 8740740]

49. Sánchez G, Nova J. Risk factors for squamous cell carcinoma, a study by the National Dermatology Centre of Colombia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Oct;104(8):672-8. doi: 10.1016/j.adengl.2013.01.004. [PubMed PMID: 23968667]
50. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res.* 1995 Feb;5(1):59-65. [PubMed PMID: 7734957]
51. Whiteman DC, Valery P, McWhirter W, Green AC. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 1997 Jan 6;70(1):26-31. [PubMed PMID: 8985086]
52. Wolf P, Quehenberger F, Müllegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Res.* 1998 Aug;8(4):370-8. [PubMed PMID: 9764814]
53. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, Martin N, Green A. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 2002 Mar 1;98(1):92-8. PubMed PMID: 11857391.

TABELAS

Tabela 1- Características dos estudos do uso de protetor solar e risco de câncer de pele

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/ Altitude
Autier <i>et al.</i> 1995 ³¹ Bruxelas, Alemanha/ França/ Bélgica	Melanoma	Caso Controle	418	20 anos ou mais	Uso vs não uso	1.50 (1.09; 2.06)	Idade, sexo, cor do cabelo e número de semanas de férias passadas todos os anos em resorts ensolarados	50.8°/ 4.3°/ 18.4 m
Bakos <i>et al.</i> 2002 ³² , Porto Alegre, Brasil	Melanoma	Caso Controle	103	18 a 84 anos	Sempre vs nunca	0.52 (0.31; 0.87)	Melanoma	-30°/ -51.2°/ 18.8 m
Beitner <i>et al.</i> 1990 ²⁴ Suécia	Melanoma	Caso Controle	523	não menciona	Frequentemente, muito frequentemente/ raramente/ nunca	1.80 (1.20; 2.70)	Idade, sexo e cor do cabelo	60.1°/ 18.6°/ 13.02 m
Cress <i>et al.</i> 1995 ³³ , São Francisco, Estados Unidos	Melanoma	Caso Controle	338	25 a 59 anos	Quase sempre/algumas vezes/nunca	0.86 (0.76; 0.98)	Não ajustado	37.7°/ -122.4°/ 15.5 m
Espinosa Arranz <i>et al.</i> 1999 ³⁴ , Madri, Espanha	Melanoma	Caso Controle	116	21 a 87 anos	Uso vs não uso	0.47 (0.33; 0.68)	Tipo de pele, contagem de sardas e idade	40.4°/-3.7°/ 647.6 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Gon <i>et al.</i> 2011 ³⁵ , Londrina, Brasil	Basocelular	Caso Controle	127	>18 anos	Frequentemente vs nunca ou raramente	1.69 (0.82; 3.49)	Idade, sexo, cor dos olhos, cor do cabelo, tipo de pele, história familiar de cancro da pele e presença de queratose actínica	-23.3/-51.1°/605.5 m
Graham <i>et al.</i> 1985 ³⁶ , Nova York, Estados Unidos	Melanoma	Caso Controle	218	20 anos ou mais	Usa vs não usa	2.20 (1.19; 4.07)	Não ajustado	40.7°/-74.0°/ 10.4 m
Green <i>et al.</i> 1999 ³⁷ , Queensland, Austrália	Basocelular/ Espinoceular	Ensaio Clínico	175	20 a 69 anos	Protetor solar diariamente vs não diariamente	0.99 (0.84; 1.16)	Não ajustado	-20.9°/142.7°/185.02 m
Green <i>et al.</i> 2011 ³⁸ , Queensland, Austrália	Melanoma	Ensaio Clínico	33	20 a 69 anos	Usa vs não usa	0.66 (0.40; 1.08)	Não ajustado	-20.9°/142.7°/185.02 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Grodstein <i>et al.</i> 1995 ³⁹ , Boston, Estados Unidos	Espinocelular	Coorte	197	35 a 69 anos	Usa vs não usa	1.11 (0.78; 1.57)	Idade, fumo de cigarro, região, cor natural do cabelo, reação ao sol e número de queimaduras por toda a vida	39.7°/ -84.8°/344.9 m
Holly <i>et al.</i> 1995 ⁴⁰ , São Francisco, Estados Unidos	Melanoma	Caso controle	452	25 a 59 anos	Quase sempre/algumas vezes/nunca	0.62 (0.47; 0.82)	História de queimaduras solares até aos 12 anos de idade, uso de filtro solar, reação da pele após alguns dias de exposição ao sol, cor do cabelo, número de grandes nevus, tez, etnia materna, história de câncer de pele e idade.	37.7°/ -122.4°/15.5 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Holman <i>et al.</i> 1986 ⁴¹ , Nedlands, Austrália	Melanoma	Caso controle	511	< 80 anos	Usa protetor solar menos que 10 anos/usa protetor solar por 10 anos ou mais/nunca	1.10 (0.83; 1.45)	Todos os melanomas para duração de uso inferior a 10 anos e em pessoas que usam protetores solares por 10 anos ou mais.	-31.9°/ 115.8°/ 30.6 m
Klep <i>et al.</i> 1979 ⁴² , Montebello, Noruega	Melanoma	Caso controle	78	≥ 20 anos	Quase sempre/muito frequentemente/algumas vezes/muito raramente/quase nunca	2.26 (1.25; 4.09)	Não ajustado.	59.9°/10.6°/91.1
Kricker <i>et al.</i> 1995 ⁴³ , Nedlands, Austrália	Basocelular	Caso controle	192	40 a 64 anos	Metade do tempo ou mais 10 + anos/metade do tempo ou mais 1-9 anos/nunca	1.51 (0.99; 2.31)	Idade, sexo, capacidade de bronzeamento e local	-31.9°/ 115.8°/ 30.6 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Lazovich <i>et al.</i> 2011 ³⁰ Minnesota, Estados Unidos	Melanoma	Caso controle	1167	25 a 59 anos	Frequentemente em ambas décadas/meio/nã o uso em ambas décadas	1.07 (0.86; 1.34)	Sexo, idade no momento da entrevista, escore de risco fenotípica, sinal na pele, alta renda, educação superior, história familiar de melanoma, queimaduras solares ao longo da vida, rotina de exposição ao sol, atividade a exposição solar, e sempre usar de bronzeamento artificial.	46.7°/-94.6/443.05
Luiz <i>et al.</i> 2012 ⁴⁴ , São Paulo, Brasil	Melanoma	Caso controle	202	15 a 75 anos	Frequentemente/ ocasionalmente/ modificado/ Nunca	0.49 (0.21; 1.15)	Idade, sexo e nível educacional	-23.5°/-46.6°/767.4 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Naldi <i>et al.</i> 2000 ⁴⁵ , Milão, Itália	Melanoma	Caso controle	542	média 54 anos	Frequentemente/algumas vezes/nunca	0.89 (0.69; 1.15)	Idade, sexo, área geográfica, educação, pele, olhos e cor do cabelo, número de sardas e nevos ≥ 2 milímetros, história de queimaduras solares, o padrão de bronzeamento e semanas de férias de sol por ano.	45.4°/9.1°/122.2 m
Olsen <i>et al.</i> 2015 ⁴⁶ , Queensland, Austrália	Melanoma	Coorte	1433	40 a 69 anos	Uso vs não uso	1.26 (1.20; 1.32)	Idade (grupos etários de 5 anos), sexo e nível educacional	-20.9°/142.7°/185.02 m
Osterlind <i>et al.</i> 1988 ⁴⁷ , Copenhague, Dinamarca	Melanoma	Caso controle	474	20 a 79 anos	Uso protetor solar por menos de 10 anos/uso por 10 anos ou mais/uso ocasionalmente	1.22 (1.01; 1.47)	Idade, sexo.	55.6°/12.5°/6.2 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Ródenas <i>et al.</i> 1996 ⁴⁸ , Granada, Espanha	Melanoma	Caso controle	105	20 a 79 anos	Sempre/algumas vezes/nunca	0.38 (0.21; 0.68)	Idade, cor da pele, tipo de pele, número total de horas de exposição recreativa ao sol, número total de horas de exposição ocupacional ao sol e número total de nevus.	37.1°/-3.5°/698.7 m
Sánchez & Nova 2013 ⁴⁹ , Bogotá, Colômbia	Espinocelular	Caso controle	166	média 71 anos	Não uso antes 15 anos/Não uso entre 15 e 30 anos/Não uso depois 30 anos	0.43 (0.33; 0.56)	Não ajustado.	4.7°/-74.07°/2554.6 m
Westerdahl <i>et al.</i> 2000 ¹³ , Lund, Suécia	Melanoma	Caso controle	571	16 a 80 anos	Sempre/sempre inicialmente + algumas vezes/algumas vezes/nunca	1.27 (0.89; 1.82)	Cor do cabelo, história de queimaduras solares, a frequência de banhos de sol durante o verão e a duração de cada ocasião banhos de sol.	55.7°/13.1° 47.8 m

Tabela 1- Continuação

Autores, Ano, Cidade, País	Tipo de Câncer	Tipo de Estudo	Casos	Idade	Frequência de Uso do Protetor Solar	OR (IC95%)	Ajuste	Latitude/Longitude/Altitude
Whiteman <i>et al.</i> 1997 ⁵¹ , Queensland, Austrália	Melanoma	Caso controle	52	< 15 anos	Sempre/frequentemente/algumas vezes/nunca	1.21 (0.68; 2.14)	Sexo, escola, grau, capacidade de bronzeamento, sardas e número de nevos.	-20.9°/142.7°/185.02 m
Wolf <i>et al.</i> , 1998 ⁵² , Graz, Áustria	Melanoma	Caso controle	193	18 a 83 anos	Frequentemente/raramente/nunca	3.47(1.81; 6.65)	Sexo, escola, grau, capacidade de bronzeamento, sardas e número de nevos.	47.07°/15.4°/362.7 m
Youl <i>et al.</i> , 2002, Queensland, Austrália	Melanoma	Caso controle	201	15 a 19 anos	Frequentemente-sempre/algumas vezes/nunca-raramente	1.03 (0.75; 1.42)	Idade, sexo, nevos totais, cor do cabelo, cor dos olhos, capacidade de bronzeamento, sardas faciais, história familiar	-20.9°/142.7°/ 185.02 m

Tabela 2 – Avaliação de qualidade dos estudos incluídos na revisão baseada nos critérios de NHLBI/NIH

Estudos	Delineamento	Classificação de qualidade			Argumentos para classificação de qualidade
		Boa	Razoável	Pobre	
Arranz 1999	Caso-controle	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Autier 1995	Caso-controle	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Bakos 2002	Caso-controle	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada e emparelhamento.
Beitner 1990	Caso-controle		✓		Possível risco de vieses de seleção (apenas 63,8% dos casos elegíveis foram selecionados de maneira não aleatória); somente idade e gênero foram emparelhados entre casos e controles e outros fatores de confusão não foram controlados.
Cress 1995	Caso-controle		✓		Possível risco de viés de seleção (apenas 79% dos casos e 77% dos controles completaram os questionários). O OR foi ajustado somente para a idade.
Gon 2011	Caso-controle	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Graham 1985	Caso-controle		✓		Possível viés de seleção - ausência de critérios de exclusão, sem restrição de idade e relação homens/mulheres desproporcional entre os grupos caso (202/319) vs controle (214/186). O OR foi ajustado somente para a idade.
Green 1999 Green 2011	Ensaio randomizado	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; potencial risco de atração (15% dos participantes abandonaram o estudo no período de 5 anos <i>de follow-up</i>).
Grodstein 1995	Coorte	✓			Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Holly 1995	Caso-controle		✓		Possível risco de viés de seleção (apenas 79% dos casos e 77% dos controles completaram os questionários). O OR foi ajustado somente para a idade.
Holman 1986	Caso-controle		✓		Possível risco de vieses de seleção (apenas 69% dos controles foram entrevistados, contra 90% dos casos).
Klepp 1979	Caso-controle		✓		Possível risco de vieses de seleção (mais homens e mais jovens no grupo controle, por terem incluído pacientes com câncer testicular).

Kricker 1995	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Lazovich 2011	Caso-controle	✓	Possível viés de seleção (27,5% de casos não foram entrevistados vs 43,7% de controle).
Luiz 2012	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada
Naldi 2000	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Olsen 2015	Transversal	✓	Viés de seleção (foram analisadas somente 40172 pessoas de descendentes europeus brancos de uma amostra aleatória com 43794 participantes na cidade de Queenslândia).
Osterlind 1988	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada
Rodenas 1996	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada
Sanchez 2013	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada
Westherdahl 1995	Caso-controle	✓	Viés de seleção (88,1% dos casos e 70,1% dos controles).
Westherdahl 2000	Caso-controle	✓	Viés de seleção (86% dos casos e 76% dos controles).
Whiteman 1997	Caso-controle	✓	Viés de seleção (85,2% dos casos e 72% dos controles).
Wolf 1998	Caso-controle	✓	Baixo risco de vieses de seleção, e de medição; principais fatores de confusão controlados através de análise ajustada.
Youl 2002	Caso-controle	✓	Viés de seleção (79% dos casos e 79% dos controles).

Tabela 3 – Análise de subgrupos sobre associação entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele

	Número de estudos	Número de casos	Tamanho da amostra	OR (IC95%)	I2(%)*
1. Delineamento do estudo					
Retrospectivos (caso-controle e transversal)	23	8582	57654	1,07 (0,83-1,37)	90,4
Prospectivos (coorte e ensaio randomizado)	2	405	109.521	1,01 (0,87-1,17)	0
2. Ajustamento/emparelhamento para fatores de confusão					
Pelo menos um fator	15	6188	160.897	1,03 (0,85-1,26)	88,9
Fatores ajustados incluindo tipo de pele e/ou cor natural do cabelo	11	3652	116.177	0,99 (0,76-1,30)	84,0
Não	19	5997	55252	1,06 (0,90-1,24)	86,7
3. Ano de publicação do estudo					
Antes de 1990	10	3383	116.502	1,24 (0,99-1,55)**	89,6
A partir de 1990	15	5604	50673	0,93 (0,75-1,15)	82,5
4. Tipo de comparação da frequência de uso					
Frequência máxima (sempre/quase sempre) vs. Nunca/raramente	9	2671	7582	1,04 (0,70-1,52)	81,4
Qualquer uso vs. Nunca/raramente	25	8987	167175	1,03 (0,89-1,19)	87,5
5. Idade dos participantes					
Adultos e adolescentes	24	8935	166.967	1,04 (0,89-1,21)	88,3
Crianças	1	52	208	1,21 (0,68-2,13)	N/A

IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: Odds ratio

*I2 mede a heterogeneidade dos resultados entre os estudos

** p=0,05

Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão

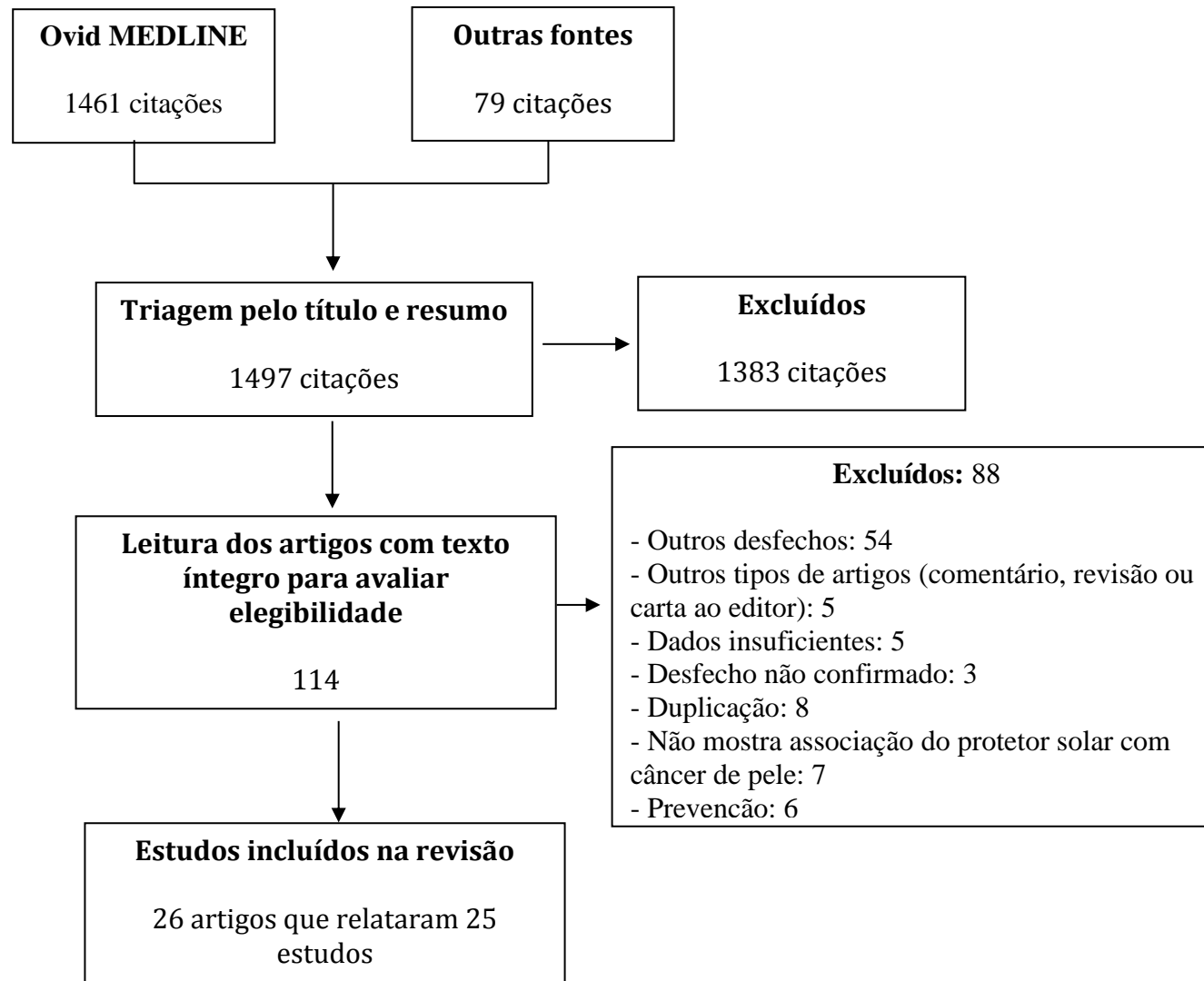
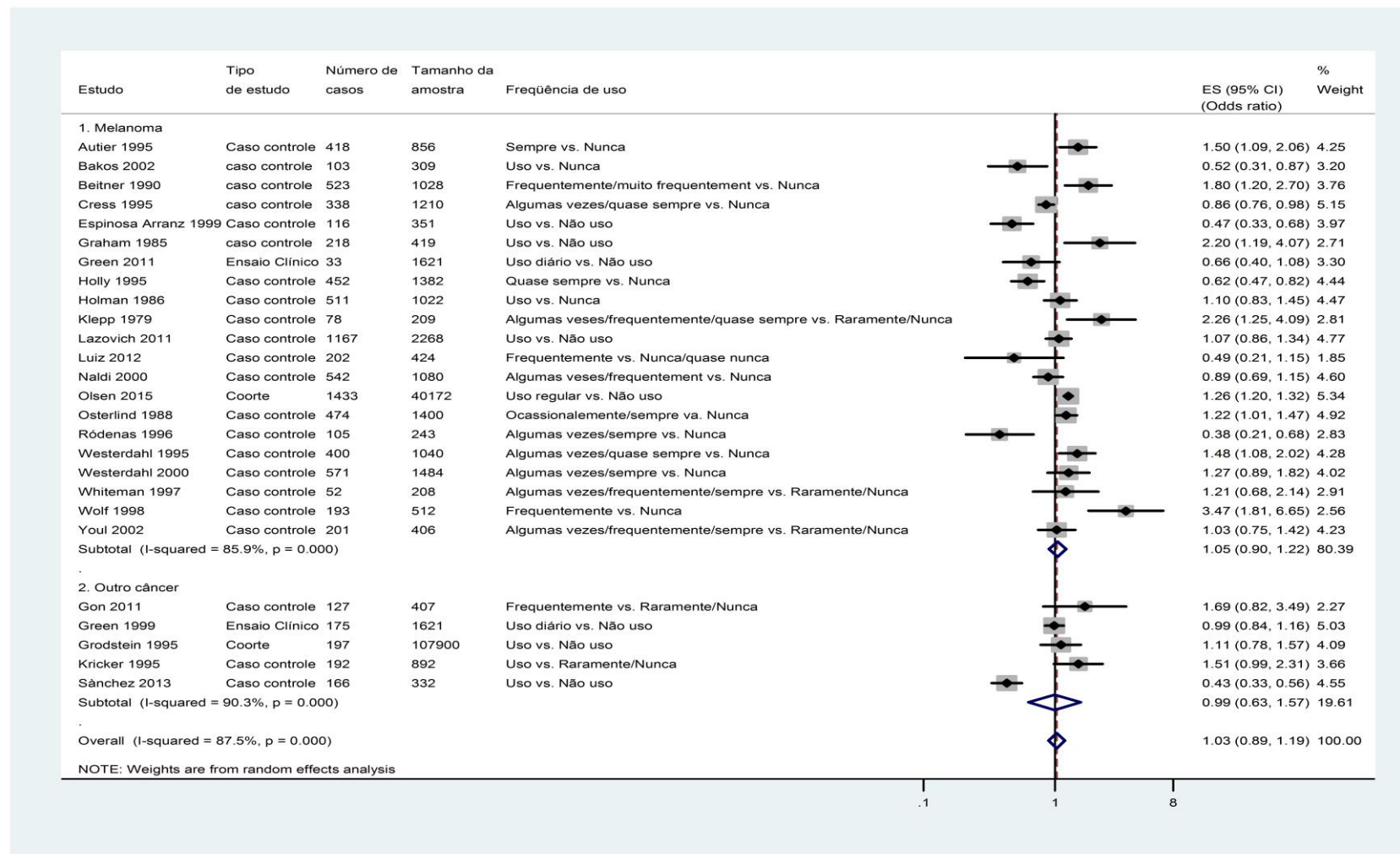
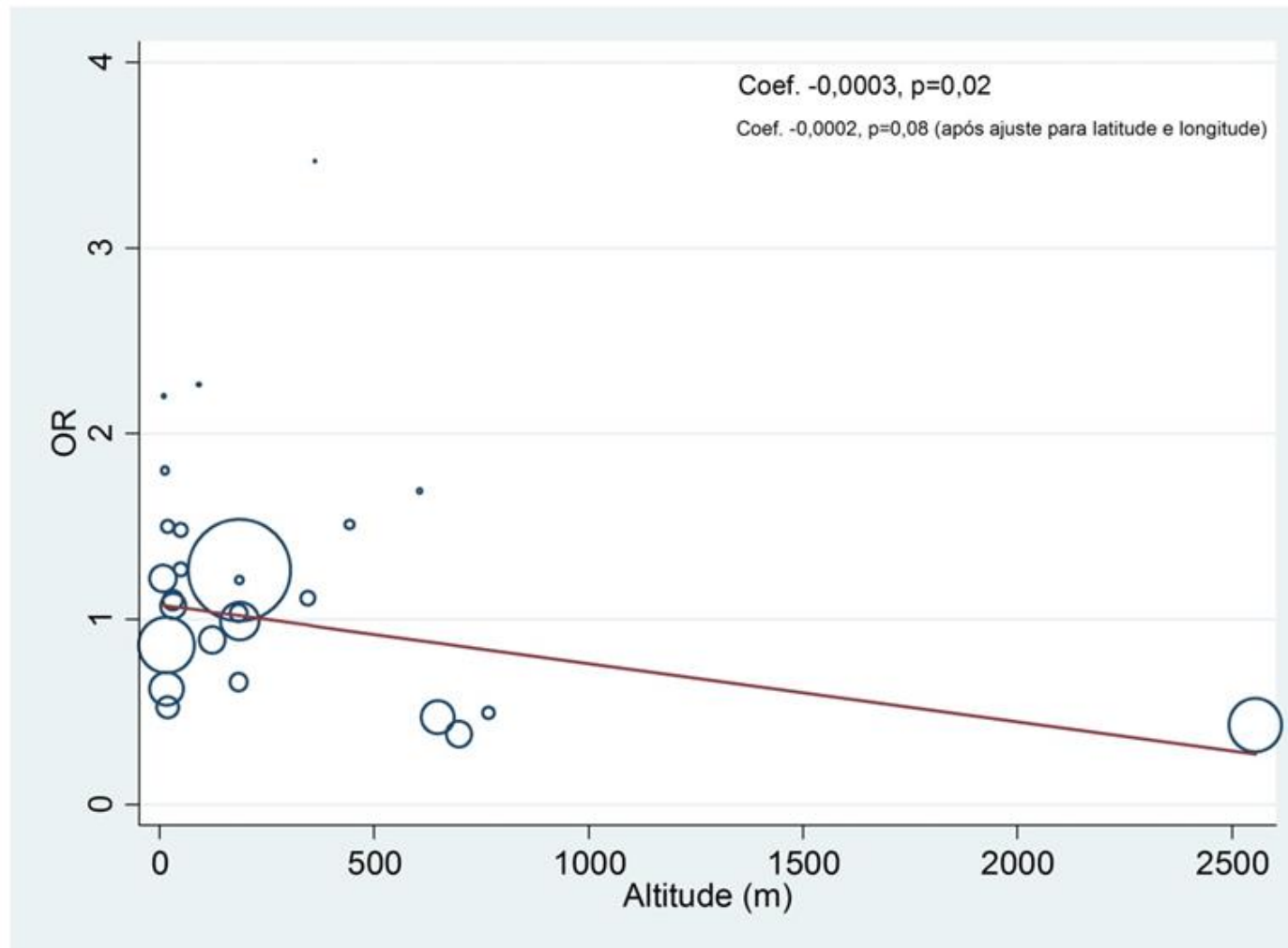


Figura2 – Forest plot entre os estudos sobre câncer de pele e protetor solar



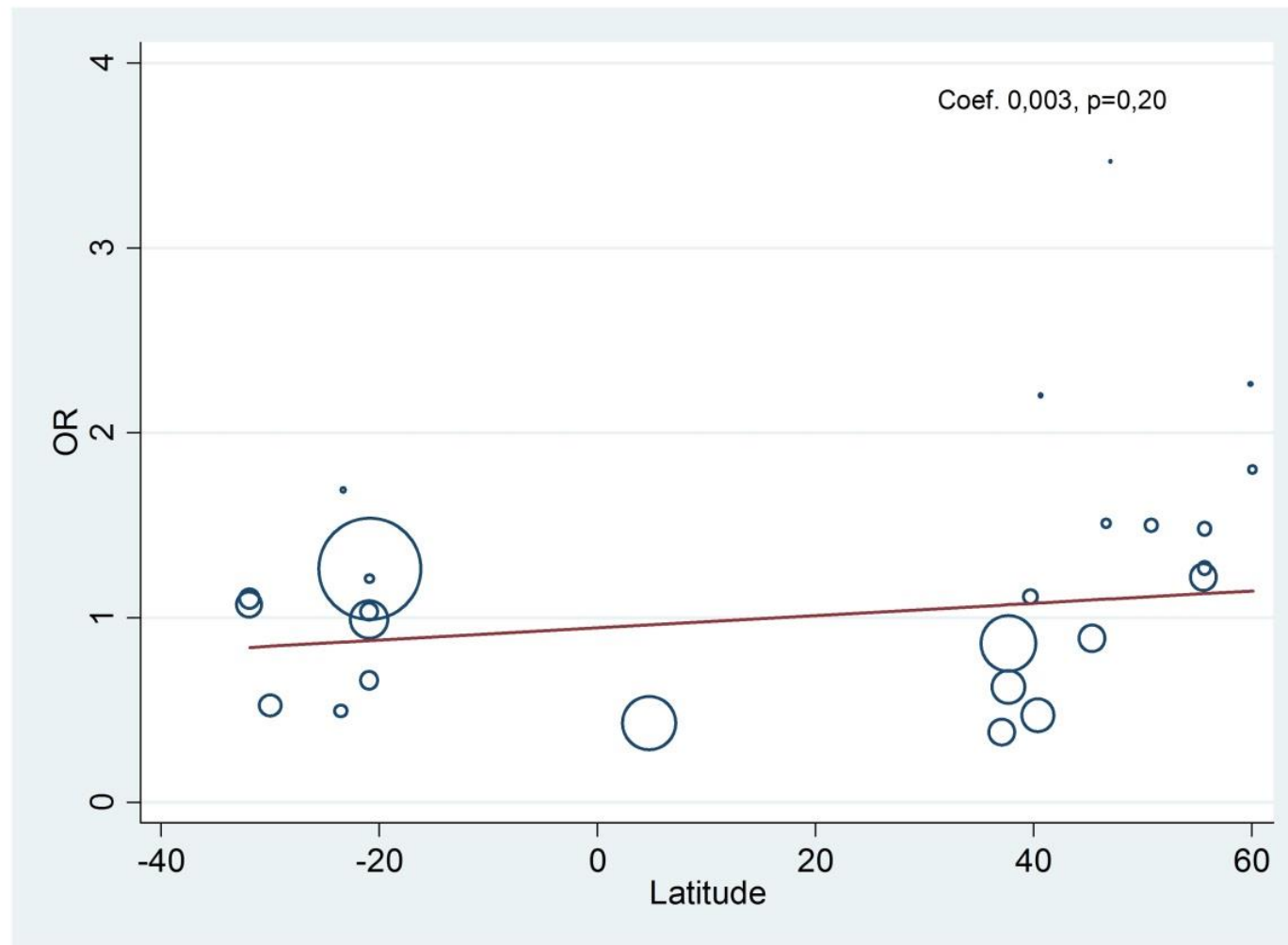
IC95%= Intervalo de Confiança 95%; OR=Odds Ratio; ES: tamanho do efeito; OR > 1 sugere maior risco do uso do protetor solar e câncer de pele; I² mede a heterogeneidade dos resultados entre os estudos (acima de 40% indica significativa heterogeneidade).

Figura 3 – Meta-regressão entre altitude e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele



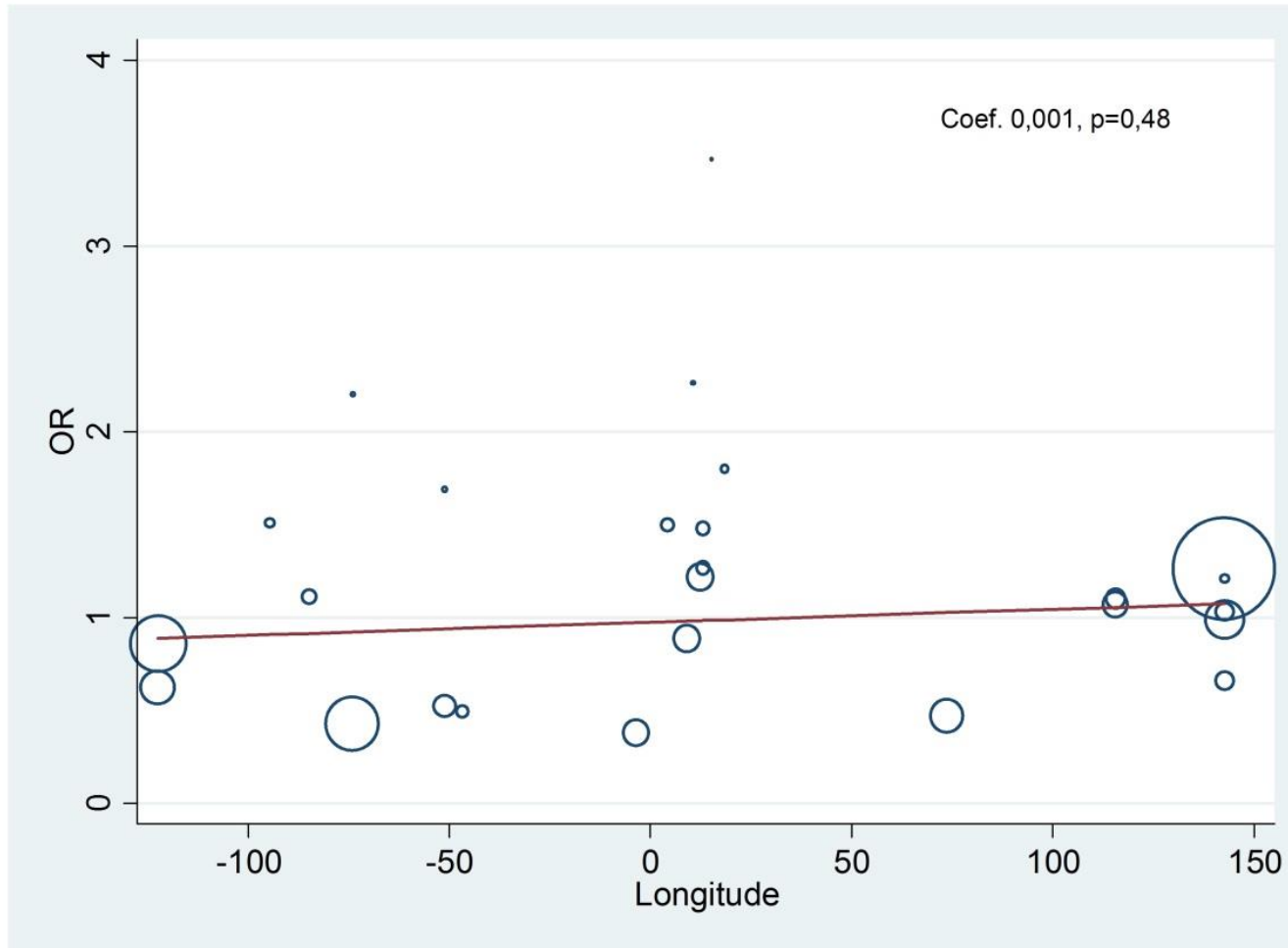
OR=Odds Ratio

Figura 4 - Meta-regressão entre latitude e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele



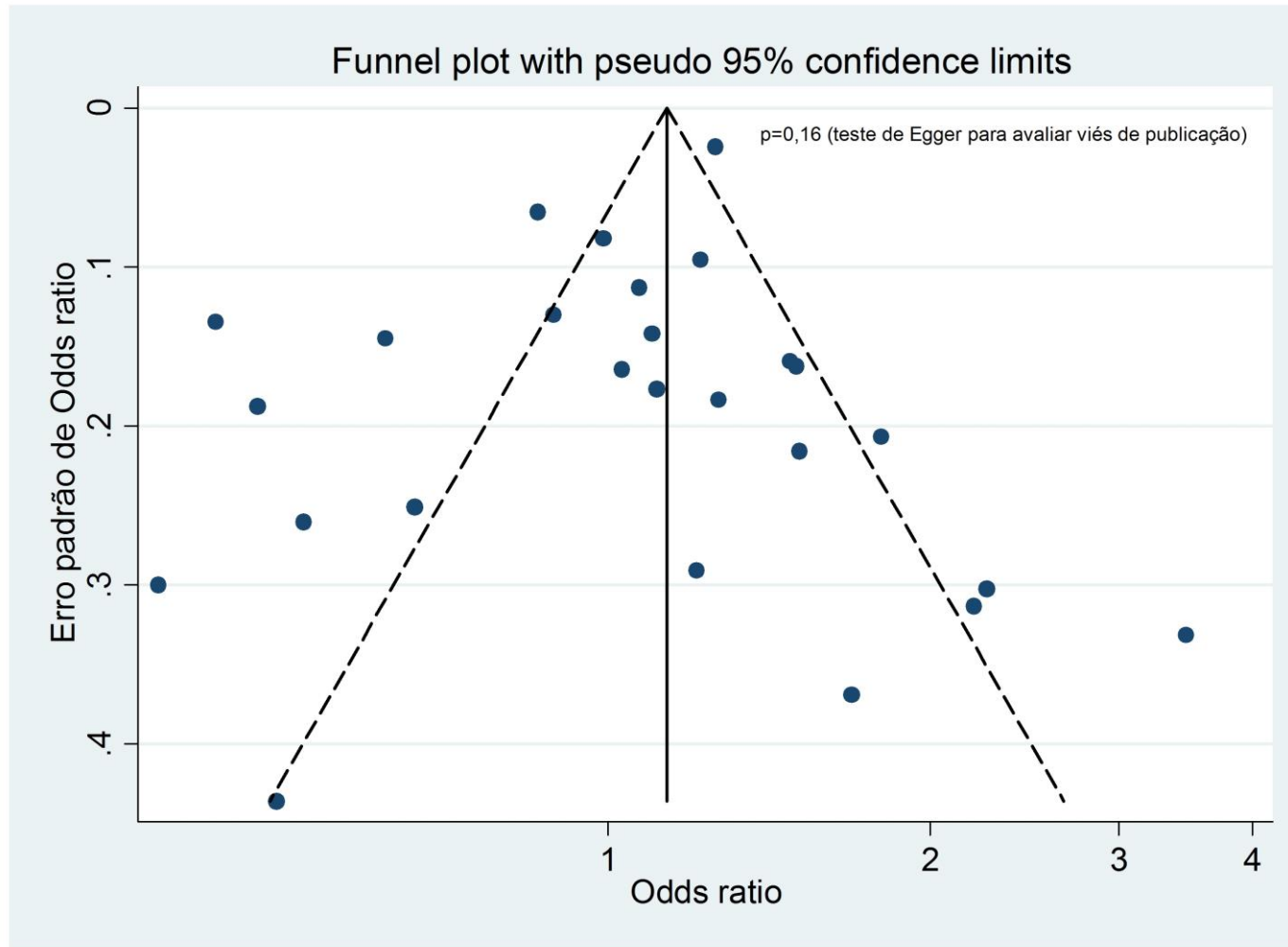
OR=Odds Ratio

Figura 5 - Meta-regressão entre longitude e OR da associação entre protetor solar e câncer de pele



OR=Odds Ratio

Figura 6 - Funnel Plot



10.2 Nota à imprensa

À IMPRENSA

O uso de protetor solar é recomendado para prevenir o câncer de pele, porém a incidência tem aumentado nas últimas décadas. Alguns estudos apontam aumento de risco de câncer de pele associado com o protetor solar, mas evidências ainda são contraditórias.

O projeto de pesquisa de mestrado através do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Rio Grande, feito pela fisioterapeuta Elizabet Saes da Silva, buscou investigar a associação entre o uso de protetor solar e o risco de todos os tipos de câncer de pele, tanto em adultos quanto em crianças, sob orientação do professor Dr. Linjie Zhang.

Este estudo realizado através de uma revisão sistemática e meta-análise, incluiu 25 estudos. Evidências sugerem que não há associação significativa entre uso de protetor solar e risco de câncer de pele, tanto para melanoma quanto para outros tipos de câncer. Os efeitos benéficos do protetor solar parecem ser mais evidentes na população residente nos locais com maior altitude ou menor longitude. Novos estudos prospectivos de base populacional são necessários para fornecer evidências de alto nível sobre os efeitos do uso de protetor solar na prevenção de câncer de pele.