



FOTOPROTEÇÃO ORAL: A EFICÁCIA CLÍNICA E MECANISMOS DE AÇÃO DO EXTRATO DE *POLYPODIUM LEUCOTOMOS*

Ana Paula da Silva¹, Lilian Abreu Ferreira²

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia, Faculdade Patos de Minas, MG, Brasil

² Docente do Curso de Farmácia, Faculdade Patos de Minas, MG, Brasil.

Email para correspondência: lyabreu@hotmail.com

Resumo

A fotoproteção é essencial para reduzir o dano actínico agudo e crônico causado pela radiação ultravioleta e, atualmente, alguns agentes de uso oral como o extrato de *Polypodium leucotomos*, de ação fotoprotetora, vêm sendo utilizados com a proposta de reduzir o dano à pele a partir de mecanismos moleculares e celulares. O objetivo do estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica acerca da eficácia clínica e das propriedades fotoprotetoras do extrato de *Polypodium leucotomos*. Foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO limitada ao período de 2006 a 2016. Foram abordados os mecanismos de ação moleculares e celulares do *Polypodium leucotomos* na fotoproteção, bem como ensaios clínicos demonstrando a proteção multifatorial exercida pelo *P. Leucotomos* após administração oral em testes de fotoprovocação na faixa de radiação UVB e também em ensaios sobre sua efetividade em comparação ao placebo. As propriedades fotoprotetoras demonstradas e os mecanismos de ação do *P. leucotomos* sugerem que ele possui um potencial significativo para complementar outros métodos de fotoproteção. Os ensaios clínicos demonstram que seus efeitos são capazes de reduzir significativamente o eritema, além de possuir efeitos benéficos nas fotodermatoses.

Palavras-chave: Polypodium leucotomos, queimadura solar, raios ultravioleta.

Abstract

Photoprotection is essential to reduce the acute and chronic actinic damage caused by ultraviolet radiation and, presently, some oral agents such as the photoprotective *Polypodium leucotomos* extract have been used with the proposal to reduce skin damage from molecular and cellular mechanisms. The objective of this study was to carry out a bibliographical research about the clinical efficacy and the photoprotective properties of the *Polypodium leucotomos* extract. A search of articles in the MEDLINE/PubMed, LILACS and SciELO databases was carried out, limited to the period from 2006 to 2016. The molecular and cellular mechanisms of action of *Polypodium leucotomos* in photoprotection were addressed, as well as clinical trials demonstrating the multifactorial protection exerted By *P. leucotomos* after oral administration in photoprovocation tests in the UVB radiation range and also in trials on their effectiveness compared to placebo. The demonstrated photoprotective properties and mechanisms of action of *P. leucotomos* suggest that it has a significant potential to complement other methods of photoprotection.

Clinical trials demonstrate that its effects are capable of significantly reducing erythema, in addition to having beneficial effects on photodermatoses.

Keywords: Polypodium leucotomos, sunburn, ultraviolet rays.

1 Introdução

A radiação ultravioleta está entre os principais agentes envolvidos no aparecimento de alterações na pele, desde um envelhecimento precoce até ao câncer de pele. Os indivíduos de pele branca são os mais predispostos ao desenvolvimento desta forma de neoplasia. A exposição solar é a maior fonte natural de radiação ultravioleta (UV), principalmente em pessoas em constante exposição, que recebem intensa radiação, seja durante as atividades laborais ou de lazer. A pele, quando exposta cronicamente à radiação UV, pode apresentar rugas, aspereza, ressecamento e discromias, além de neoplasias (SCARBI, CARMO, ROSA, 2007; DIDIER, BRUM, AERTS, 2014).

Com a exposição intensa ou prolongada, a pele irá manifestar um quadro clínico de eritema e pigmentação, de intensidade dependente da susceptibilidade do indivíduo (SCHALKAS et al., 2014).

A radiação ultravioleta A (UVA) corresponde a mais de 90% da radiação solar e possui o maior comprimento de onda e baixa quantidade de energia UV. Ela provoca pigmentação próxima à superfície da pele, tendo como consequência o ressecamento e o envelhecimento precoce. A radiação ultravioleta B (UVB) tem um comprimento de onda menor e uma quantidade de energia maior que a radiação UVA, causando pigmentação profunda, ressecamento, envelhecimento precoce e câncer de pele. Seus efeitos são mais marcantes do que os da radiação UVA. A radiação ultravioleta C (UVC) tem maior potencial de dano à pele, porém não atravessa a camada de ozônio (SCARBI, CARMO, ROSA, 2007; KHURY & BORGES, 2011; BOSCH et al., 2015).

O mecanismo de indução ao dano cutâneo é complexo, mas incide sob dois mecanismos principais, um dano direto e independente do oxigênio mediado pela absorção de fótons, característico da radiação de exposição UVB, e um dano oxidativo causado pela exposição à radiação UVA mediada por radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs). Esse dano é cumulativo e pode induzir ao câncer de pele. Neste sentido, há a necessidade

de alcançar um equilíbrio adequado entre os riscos e benefícios da exposição solar, tornando-se necessário o uso de agentes antioxidantes que inibem ou eliminam os danos cutâneos induzidos pela radiação ultravioleta (PALOMINO, 2015; GONZÁLEZ, GILABERT, PHILIPS, 2010).

Alguns agentes de uso oral com ação fotoprotetora têm sido utilizados com a proposta de reduzir o dano actínico agudo e crônico a partir de mecanismos moleculares e celulares. Entre esses agentes se destaca o extrato de *Polypodium leucotomos*, um derivado de uma samambaia nativa das regiões tropicais da América Central e Sul, que ao longo dos anos tem demonstrado em estudos efetividade como adjuvante em promover a fotoproteção quando administrado oralmente, permitindo o controle do eritema induzido por ultravioleta (UV), mecanismos inflamatórios baseados em suas propriedades antioxidantes e promoção de outras respostas celulares. A compreensão dos mecanismos de ação são tão eficazes quanto a aplicação dos esquemas terapêuticos atuais para o emprego das potenciais utilidades que seu uso permitem (SCHALKAS et al., 2014; NORONHA, 2014; GONZÁLEZ et al, 2011; GILABERTE & GONZÁLEZ, 2010).

Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre as propriedades fotoprotetoras do extrato de *Polypodium leucotomos*, incluindo efeitos antioxidantes, imunorreguladores, anti-inflamatórios e antitumorígenos no contexto de queimaduras solares, fotodermatoses, danos crônicos na pele, fotoenvelhecimento e câncer de pele.

2 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de uma busca de artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO nos idiomas inglês, espanhol e português utilizando os termos *Polypodium leucotomos*; sunburn; sunscreens agents; ultraviolet rays; skin. As palavras-chave foram utilizadas em combinação com o termo *Polypodium leucotomos*. A data de publicação dos artigos foi delimitada ao período de 2006 a 2016.

A partir do título/resumo foram selecionados 21 artigos que foram analisados na íntegra. Foram incluídos artigos pertinentes que abordavam as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do extrato de *Polypodium*

leucotomos e ensaios clínicos dentro do contexto de queimaduras solares, fotoenvelhecimento, fotodermatoses, e câncer de pele. A fim de focar nas propriedades fotoprotetoras do *Polypodium leucotomos*, artigos abordando o uso do extrato em pacientes com vitiligo, dermatite atópica e psoríase foram excluídos. Essa seleção resultou em 14 artigos. Uma busca manual nos artigos selecionados também foi realizada para complementação da pesquisa.

3 Desenvolvimento

3.1 Efeitos da radiação ultravioleta na pele

Os principais efeitos da exposição aguda e crônica à radiação UV são danos ao DNA, inflamação e imunossupressão, direta ou indiretamente ligada à produção de EROs, alteração do DNA e da homeostasia celular, que em conjunto alteram as vias de transdução de sinal e cascata inflamatória e induzem a remodelação da imunossupressão e matriz extracelular (ECM) (BOSCH et al., 2015).

Vários cromóforos presentes na pele absorvem a radiação UV. A exposição da pele à radiação induz a formação de EROs que são fisiologicamente eliminados pelo sistema antioxidante celular para prevenir a lesão da célula. Para que este processo seja controlado, há um equilíbrio natural entre pró-oxidante e antioxidante. As EROs danificam a membrana celular por peroxidação lipídica dos ácidos graxos, gerando radicais como os hidroperóxidos e outros produtos relacionados, que não só mantêm mas aumentam os danos oxidativos. Com exposição crônica à radiação UV, o sistema antioxidante endógeno não consegue apagar as EROs que se acumulam e induzem distorções estruturais no DNA, além de estresse oxidativo e danos cutâneos, como envelhecimento extrínseco e formações de tumores (KHURY, BORGES, 2011; PALOMINO, 2015; EL-HAJ, GOLDSTEIN, 2014; PARRADO et al., 2016).

A radiação UV também induz o eritema, uma consequência do aumento no fluxo sanguíneo e vasodilatação, onde o óxido nítrico e prostaglandinas desempenham um papel crucial. Além disso, induz um recrutamento seletivo de macrófagos e neutrófilos, geração de EROS e secreção de citocinas, que contribuem para o processo inflamatório e causam danos aos tecidos, afetando

células como as de Langerhans mastócitos, responsáveis pela homeostasia da pele (PALOMINO, 2015).

Os principais cromóforos com função de eliminação de fótons na pele são as bases heterocíclicas na cadeia do DNA. A radiação UVB age no DNA induzindo a formação de fotoprodutos diméricos de pirimidinas como o ciclobutano de pirimidina (CPD) e o 6,4-pirimidona-pirimidina. A radiação UVA induz a formação de 8-desoxiguanosina e também induz deleções no DNA mitocondrial. Todos estes compostos estão implicados na formação de tumores e imunossupressão (PALOMINO, 2015).

A radiação solar desencadeia mutação do gene p53 e conseqüentemente a mutação do DNA. A radiação UVB também atua na fotoisomerização e decomposição do ácido *trans*-urocânico (*t*-UCA) para ácido *cis*-urocânico (*c*-UCA). O *t*-UCA é obtido a partir da histidina e exerce um efeito fotoprotetor natural devido à absorção de fótons e eliminadora de EROs. Sua isomerização para *c*-UCA evita danos para as outras estruturas celulares. Quando grandes quantidades de *c*-UCA são formadas, atuam sobre as células de Langerhans epidérmicas e induzem a degranulação anormal dos mastócitos, implicados na imunossupressão. O dano causado na pele é cumulativo e pode levar ao câncer de pele (GONZALEZ et al., 2011; EL-HAJ & GOLDSTEIN, 2014; PARRADO et al., 2016).

Igualmente, a exposição à radiação UV aumenta a deposição de material elastótico (fibras elásticas degradadas e desorganizadas) e a expressão das metaloproteinase da matriz (MMPs), diminuindo os níveis de colágeno (BOSCH, 2015).

Já em relação à genotoxicidade da radiação UVA, por esta ser fracamente absorvida pelo DNA, os danos são provocados de forma indireta pela produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres (GONTIJO, PUGLIESI, ARAÚJO, 2009; PALOMINO, 2015).

A radiação UVB é a principal responsável pelo dano à pele. A reação aguda é caracterizada por eritema, queimadura, bronzeamento tardio, espessamento da epiderme e derme e aumento de mitoses. Após 4 horas da exposição, há o aparecimento do eritema com pico entre 8 e 24 horas. Seu aparecimento é decorrente da vasodilatação e migração de leucócitos

polimorfonucleares, o que caracteriza a reação inflamatória aguda (SCHALKAS et al., 2014; BOSCH et al., 2015; GONTIJO, PUGLIESI & ARAÚJO, 2009; HEXSEL et al., 2008; BALOGH et al., 2011).

A radiação UVA penetra mais profundamente na pele e leva ao fotoenvelhecimento, promove muito mais bronzeamento do que do eritema, com pigmentação imediata e persistente (BOSCH et al., 2015; GONTIJO, PUGLIESI & ARAÚJO, 2009; HEXSEL et al., 2008; BALOGH et al., 2011).

Tanto a imediata quanto a tardia são decorrentes da exposição ao UVA, surgindo logo após a exposição, com pico máximo em 2 horas e regredindo após 72 horas. Já na pigmentação tardia há aumento da síntese de melanina pela ação das radiações UVB e UVA, e seu aparecimento pode ser notado três dias após a exposição, com duração de várias semanas. A característica genética determina a resposta da pele em relação à radiação solar, através da pigmentação (bronzeado) ou aparecimento do eritema (SCHALKAS et al., 2014).

Atualmente, a cor da pele e sua reação à exposição solar são classificadas pela escala de Fitzpatrick e denota seis fototipos diferentes que varia de I (branca) ao VI (negra), dependendo se o indivíduo apresenta queimaduras na primeira exposição solar média ou bronzeia com facilidade. Indivíduos com fototipo I, II e III responderão predominantemente com eritemas, ao passo que indivíduos com fototipo V e VI apresentarão maior pigmentação do que eritema (JANSEN et al., 2013; SCHALKAS et al., 2014).

Para a quantificação da susceptibilidade ao eritema ou à pigmentação, são utilizadas medidas como a dose eritematosa mínima (DEM), definida como a menor quantidade de radiação ultravioleta suficiente para produzir a primeira reação de eritema após a exposição (SCHALKAS et al., 2014).

Em resumo, os efeitos da radiação UV na pele não se limitam apenas aos efeitos agudos como o eritema, imunossupressão local ou sistêmica e inflamação, mas se estende aos efeitos crônicos ou de longo prazo, como a hiperpigmentação, envelhecimento extrínseco e o desenvolvimento de tumores (PALOMINO, 2015).

Assim, o uso de protetores solares é fundamental na profilaxia de efeitos danosos causados pela radiação UV. Além dos protetores solares tópicos,

agentes ação fotoprotetora sistêmica como o extrato de *Polypodium leucotomos* são uma boa estratégia como adjuvantes na proteção da pele, reduzindo o dano actínico agudo e crônico (SCHALKAS et al., 2014; GONZALEZ et al., 2011; BALOGH et al., 2011; SONTHALIA, 2015; RODRIGUEZ-YANES et al., 2012).

3.2 Vantagens do fotoprotetor de uso sistêmico

O termo agente fotoprotetor refere-se à gama de substâncias que compensam, melhoram e reparam os efeitos a curto e longo prazo causados pela radiação UV. Essas substâncias são geralmente antioxidantes e impedem, por exemplo, a opressão dos sistemas antioxidantes naturais da pele que contribuem para danos no DNA, imunossupressão e fotoenvelhecimento (GONZALEZ et al., 2011).

O protetor solar tópico é frequentemente utilizado inadequadamente, pois a necessidade de reaplicação, a cada 2 ou 3 horas e após transpiração excessiva ou em contato com água do mar ou piscina dificulta o cumprimento e adesão (SONTHALIA, 2015). Ademais, funcionam bem apenas contra os efeitos locais da radiação UV e a sua eficácia na exposição a longo prazo ainda é controversa (RODRIGUEZ-YANES et al., 2012).

O fotoprotetor oral possui como vantagens a conveniência e facilidade de uso, além do desempenho não ser afetado pelo suor, tipos de vestuário, água e outras condições externas. Proporciona proteção a todo o corpo, incluindo couro cabeludo, e não apenas nas áreas onde foi aplicado topicamente. Ademais, os pacientes podem apresentar melhor aceitabilidade em administrar uma forma farmacêutica oral em relação à uma formulação tópica, a qual necessita ser reaplicada a cada 2 ou 3 horas (SONTHALIA, 2015; NOVICK et al., 2015).

3.3 Propriedades fotoprotetoras do extrato de *Polypodium leucotomos*

O *P. leucotomos* é uma espécie de samambaia da família *Polypodiaceae*, originária da América do Sul. Também conhecida como "calaguala" ou "anapsos", esta planta vem sendo utilizada no tratamento de várias doenças e condições da pele, como dermatites, psoríase e vitiligo devido à sua proteção

contra radiação UV e prevenção contra erupção polimórfica à luz (NESTOR, BERMAN, 2014).

Os constituintes principais são os monossacarídeos (principalmente frutose e glicose), os ácidos quínico, chiquímico, glicurônico e málico, e uma alta concentração de compostos fenólicos (GONZÁLEZ, GILABERT & PHILIPS, 2010; BHATIA, 2015).

A maioria desses compostos pertence à família dos benzoatos e cinamatos e incluem os ácidos clorogênico, cumárico, vanílico, caféico e ferúlico, sendo estes últimos dois últimos, os principais responsáveis pela atividade antioxidante do *P. leucotomos* (GONZÁLEZ, GILABERT & PHILIPS, 2010). A absorção da maioria dos compostos fenólicos é muito rápida e eficiente, com cerca de 70 a 100% sendo metabolizados completamente em 24 horas após a administração oral (GONZALEZ et al., 2011).

Os ácidos caféico e ferúlico impedem a peroxidação lipídica mediada pela radiação UV, inibindo a propagação em cadeia, além de reagirem com o óxido nítrico, eliminando-os e promovendo um aumento na expressão da metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1) nos fibroblastos e queratinócitos. Além disso, o ácido ferúlico é um forte absorvedor de fótons UV, e junto com o ácido caféico são eficazes na proteção da pele humana contra o eritema induzido pelo UVB, o que justifica sua inclusão em formulações fotoprotetoras (BHATIA, 2015; GONZÁLEZ, GILABERT, PHILIPS, 2010).

De modo geral, o *P. leucotomos*, histologicamente, induz um efeito na redução global da angiogênese, fotocarcinogênese e elastose solar, enquanto a nível celular há melhorias na integridade da membrana celular e elastina (BHATIA, 2015). Suas propriedades fotoprotetoras na pele estão bem documentadas tanto *in vitro* quanto em estudos *in vivo* (PALOMINO, 2015).

A dose diária recomendada do extrato de *P. leucotomos* é 240mg, e seu uso é contraindicado em casos de úlcera gastrointestinal e diabetes, pois pode induzir a hiperglicemia (BOSCH et al., 2015; NOVICK et al., 2015).

A capacidade antioxidante do extrato aumenta de forma dependente da concentração, prevenindo a depleção das células de Langerhans e agindo de forma direta na eliminação de EROs, como o ânion superóxido, hidroxila, oxigênio e peróxido de oxigênio. O pré-tratamento com o *P. leucotomos* diminui

de forma eficaz a oxidação da glutathiona na epiderme e tecidos periféricos (eritrócitos e plasma), com um aumento na razão glutadiona reduzida/glutadiona oxidada (GSH/GSSG), resultando em uma maior resistência das células. A alteração na razão GSH/GSSG é um indicador da proporção da oxidação da glutathiona a partir de sua forma reduzida, refletindo o estresse oxidativo. A manutenção da homeostase da GSH é uma das principais ações para neutralizar o aumento de EROs induzido pela radiação, pois atua como sequestrador de radicais livres (PALOMINO, 2015).

Outro efeito benéfico é a redução da proliferação das células induzida pela radiação, no aumento na expressão e ativação da proteína p53 e da capacidade antioxidante do plasma. Ao receber doses moderadas de radiação, a proteína p53 localizada no núcleo da célula é ativada para reparar os danos no DNA ou quando há acúmulo de CPD. Se o dano for muito extenso, a p53 induz a apoptose. Assim, o sistema de defesa previne a formação de células neoplásicas (PARRADO et al., 2016; RODRIGUEZ-YANES et al., 2012).

De forma complementar, o *P. leucotomos* aumenta a densidade da fibra elástica mantendo sua configuração normal, o que corrobora para seu efeito antienvhecimento ao diminuir a elastose fotoinduzida. Ele inibe várias MMPs, induzindo os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP), elastina, o fator de crescimento beta TGF- β e diferentes tipos de colágeno, promovendo assim a regeneração (RODRIGUEZ-YANES et al., 2012).

Adicionalmente o *P. leucotomos* inibe a expressão induzida pela radiação UV da ciclooxigenase 2 (COX-2), uma isoforma expressa em sítios de lesão/inflamação. A COX-2 *in vivo* induz a síntese de prostaglandina 2 (PGE2), que é um potente indutor de vasodilatação. A inibição diminui a presença de mastócitos e extravasamento de leucócitos na área irradiada. O *P. leucotomos* também inibe a apoptose ea morte celular *in vivo* e *in vitro*, evitando assim apoptose/necrose desencadeada pela inflamação (PALOMINO, 2015; PARRADO et al., 2016). Paralelamente, inibe a fotoisomerização de *t*-UCA, resultando na redução dependente da dose nos níveis de *c*-UCA na eliminação de EROs (PALOMINO, 2015).

Um estudo demonstrou que o pré-tratamento de queratinócitos humanos com *P. leucotomos* inibiu o aumento do Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

e da produção de óxido nítrico mediada por um simulador da radiação. Foram observados também a supressão da atividade de transcrição do Fator nuclear kappa B (NFkB) e da Proteína ativadora 1 (AP 1), ambos implicados na carcinogênese cutânea induzida por UVB. Com isso, o pré-tratamento foi citoprotetor, resultando em um aumento da sobrevivência celular contra os danos induzidos pelo UV (JÁNCZYK et al., 2007).

3.4 Ensaios Clínicos envolvendo o *P. leucotomos*

Em um ensaio clínico realizado por Villa e colaboradores, dez voluntários com idade entre 29 a 54 anos foram randomicamente alocados em dois grupos e expostos a uma radiação UVA artificial duas e três vezes a sua dose eritematosa mínima (DEM), com uma área de pele protegida da exposição. Os voluntários apresentavam fototipo de pele II e III com base na classificação de Fitzpatrick. Um dos grupos recebeu 240mg do extrato *P. leucotomos* 8 e 2 horas antes da exposição UV e o outro placebo (grupo controle). Foram coletadas biópsias cutâneas 24h após a exposição e foi demonstrado que o *P. leucotomos* foi capaz de diminuir o eritema em 84% em relação ao grupo controle, que aumentou em 217%. Na exposição de três vezes a DEM para UVA, os valores da deleção apresentaram aumento de 703% e 102% para o grupo não tratado e *P. leucotomos*-tratado, respectivamente ($p = 0,07$) (VILLA et al., 2010).

Os efeitos benéficos do extrato de *P. leucotomos* em pacientes com erupção polimórfica à luz (EPL) foram avaliados em 26 participantes e também em 2 participantes com urticária solar. Todos foram tratados com 480mg/dia de *P. leucotomos* oral. Do total de pacientes avaliados (N=25), 80% melhoraram, 31% relataram que sua resposta à luz solar foi normalizada, 13% apresentaram melhora nítida e 36% apresentaram ligeira melhora. Todos os resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Nos dois pacientes com urticária solar, o *P. leucotomos* não foi eficaz. Os autores concluíram ainda que a dose de *P. leucotomos* foi bem tolerada, e apenas um paciente apresentou agravamento de uma síndrome do intestino irritável pré-existente (CACCIALANZA et al., 2007).

Os mesmo autores avaliaram em outro estudo 57 pacientes afetados pela EPL e 4 com urticária solar. Todos os pacientes se expuseram à radiação solar em condições normais do dia a dia, durante o período de consumo de 480mg de extrato de *P. leucotomos* (7,5 mg/kg/dia dividido em duas doses), começando 15 dias antes da exposição solar e continuamente durante todo o período do estudo. Foi realizada uma avaliação estatística das condições clínicas basais em comparação com aquelas após a exposição à luz solar (normalização, melhoria evidente, ligeira melhoria ou ausência de melhora). Os resultados mostraram que 73,68% dos pacientes obtiveram benefícios com o tratamento (43,86% tiveram ligeira melhora e evidente), com redução significativa das reações cutâneas e sintomas subjetivos ($p < 0.05$). Não foram observados efeitos adversos. Os autores concluíram que a proteção multifatorial exercida pelo *P. leucotomos* associada à ausência de toxicidade o torna uma opção de tratamento fotoprotetor eficaz (CACCIALANZA, RECALCATI, PICCINNO, 2011).

Em outro estudo que também avaliou os efeitos do *P. leucotomos* na EPL, foram recrutados 35 pacientes, entretanto, 5 pacientes com fototeste de provocação negativo foram excluídos. Todos os 30 pacientes com fototeste de provocação positivo tiveram a EPL reproduzida após exposições repetidas ao UVA, e 18 tiveram as reações reproduzidas também com a exposição ao UVB. Não houve indivíduo que pudesse ter a EPL reproduzida apenas com o fototeste de provocação pelo UVB. Estes pacientes iniciaram então o tratamento com *P. leucotomos* oral baseado em seu peso corporal. Os pacientes com peso ≤ 55 kg receberam 720mg por dia, aqueles com peso de 56-70 kg receberam 960mg diários e aqueles com peso > 70 kg receberam 1200 mg/dia. Após duas semanas de tratamento diário contínuo, uma segunda fotoprovação idêntica à primeira foi administrada a todos os pacientes. A EPL foi totalmente bloqueada em 30% (9 de 30) de todos os pacientes sensíveis ao UVA, e nos 21 pacientes restantes, o número médio de exposições UVA necessárias para induzir a EPL aumentou significativamente, de $1,95 \pm 1,07$ para $2,62 \pm 1,02$ ($p = 0,005$) (TANEW et al., 2012).

Ainda no mesmo estudo, o efeito supressor do extrato *P. leucotomos* na fotoprovação da EPL pela faixa do UVB foi muito semelhante. Dos 18

pacientes com reação positiva na primeira fotoprovacão, 5 (28%) permaneceram negativos na segunda. O número médio de exposições ao UVB necessárias para provocar a EPL também aumentou significativamente, de $2,38 \pm 1,19$ para $2,92 \pm 0,95$ ($p = 0,047$). A DEM média de radiação UVB antes e após 2 semanas de tratamento com o extrato de *P. leucotomos* foi de 67 ± 19 mJ/cm² e 102 ± 30 mJ/cm² ($p=0,04$), respectivamente, revelando assim um aumento significativo da dose limiar de radiação UVB para indução do eritema. Nenhum evento adverso foi registrado durante todo o período do estudo (TANEW et al., 2012).

O estudo de seguimento dos pacientes que continuaram a tomar o extrato de *P. leucotomos* durante todo o verão revelou que 7 de 15 pacientes (47%) não experimentaram episódios adicionais de EPL e 4 (27%) desenvolveram apenas um episódio de erupção cutânea com início tardio. Os outros 4 restantes relataram pouco ou nenhum efeito na prevenção da EPL (TANEW et al., 2012).

Já com o objetivo de determinar a segurança e eficácia do extrato de *P. leucotomos*, cápsulas contendo 240mg foram administradas oralmente em voluntários adultos saudáveis, com idade entre 18 a 65 anos, em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os voluntários com fototipos de pele variando de I a IV foram alocados aleatoriamente em um grupo para receber 240mg de extrato de *P. leucotomos* oral, duas vezes ao dia às 8 horas e 14 horas, durante dois meses (N = 20) e em outro grupo para receber uma cápsula de placebo duas vezes por dia durante 2 meses (N = 20). A segurança global foi avaliada em ambos os grupos nos dias 0, 14, 28 e 56, e incluíram sinais vitais, hemograma completo, painel metabólico abrangente, exames de tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial, além de quaisquer eventos adversos. A DEM e o eritema associado à radiação UVB foram avaliados em 12 indivíduos de cada grupo nos dias 0, 14 e 28, e incluíram história de queimaduras solares e o número de horas de exposição solar (NESTOR, BERMAN, SWENSON, 2015).

Todos os 40 indivíduos completaram o estudo e não houveram relatos de efeitos adversos graves relacionados ao tratamento durante o período do estudo. Também não houveram alterações significativas nos exames físicos e

laboratoriais. Os indivíduos no grupo placebo apresentaram uma chance seis vezes maior de experimentar pelo menos uma queimadura solar do que os indivíduos que tomaram o extrato de *P. leucotomos* (2 vs 8 indivíduos respectivamente; $p = 0,04$). Os indivíduos do grupo tratado com *P. leucotomos* tiveram uma incidência (odds ratio) 22 vezes maior de aumento na DEM ao UVB em comparação com o grupo placebo após 28 dias de tratamento ($p = 0,01$) (NESTOR, BERMAN, SWENSON, 2015).

Em um estudo aberto, unicêntrico, foram incluídas 20 voluntárias de fototipos II e III, com idade entre 18 e 60 anos. Durante 28 dias, as voluntárias fizeram uso do extrato de *P. leucotomos* na dose de 250mg, quatro vezes ao dia e receberam uma série de seis doses em progressão geométrica de radiação UVA e UVB. Foram realizadas análises das áreas irradiadas com UVA para determinação da dose pigmentaria mínima (DPM) e com UVB para determinação da DEM 2 horas e 24 horas após a irradiação. Após os dias 7, 14 e 28 de tratamento, foram realizadas novas determinações de DPM e DEM. Houve um aumento na resistência individual à produção de pigmentação de até 17,41% na DPM e de 20,37% na DEM, demonstrando efeito positivo do extrato na ação antieritematogênica e antipigmentária após exposição. Os autores concluíram que o *P. leucotomos* pode ter efeito benéfico no tratamento de fotodermatoses exacerbadas pela exposição à radiação UV (SCHALKAS et al., 2014).

4 Conclusão

As propriedades fotoprotetoras demonstradas e os mecanismos de ação propostos do *P. leucotomos* sugerem que ele pode ter um potencial significativo para complementar outros métodos de fotoproteção e, no futuro, possivelmente até para mitigar a carcinogênese.

Os ensaios clínicos mostram que os efeitos do extrato não são apenas teóricos, foram demonstrado benefícios em seres humanos da proteção ao tecido dos danos e limitando as respostas inflamatórias que se seguem. Não foram observadas reações adversas significativas, sugerindo assim a segurança da administração por via oral. A suplementação reduziu

significativamente o eritema em todos os estudos encontrados e mostrou efeitos benéficos em fotodermatoses, como a EPL.

5 Referências

BALOGH, Tatiana et al. Proteção a radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 4, p. 732-742, 2011.

BHATIA, Neal. Polypodium leucotomos: A Potencial New Photoprotective Agent. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v.16, n.2, p. 73-9, 2015.

BOSCH, Ricardo et al. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. **Antioxidants**, v. 4, n. 2, p.248-268, 2015.

CACCIALANZA, Massimo et al. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 23, n. 1, p. 46-47, 2007.

CACCIALANZA, Massimo; RECALCATI, Sebastiano; PICCINNO, Roberta. Oral Polypodium leucotomos extract photoprotective activity in 57 patients with idiopathic photodermatoses. **G Ital Dermatol Venereol**, n.146, p. 85–87, 2011.

DIDIER, Flávia Barreto Campello Walter; BRUM, Lucimar Filot da Silva.; AERTS, Denise Rangel Ganzo de Castro. Hábitos de exposição ao sol e uso de fotoproteção entre estudantes universitários de Teresina, Piauí. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.23, n.3, p. 487-496, 2014.

EL-HAJ, Nura; GOLDSTEIN, Norman. Sun protection in a pill: the photoprotective properties of *Polypodium leucotomos* extract. **International Journal of Dermatology**, New York, v. 54, n. 3, p. 362–366, 2015.

GILABERTE, Yolanda; GONZÁLEZ, Salvador. Update on photoprotection. **Actas dermosifiliográficas**, v. 101, n. 8, p. 659-72, 2010.

GONTIJO, Gabriel Teixeira; PUGLIESI, Maria Cecília Carvalho; ARAÚJO, Fernanda Mendes. Fotoproteção. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v.4, n.1, p. 186-192, 2009.

GONZALEZ, Salvador et al. Fernblock, a nutraceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 12, p. 8466-8475, 2011.

GONZÁLEZ, Salvador; GILABERTE, Yolanda; PHILIPS, Neena. Mechanistic insights in the use of a *Polypodium leucotomos* extract as an oral and topical photoprotective agent. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 9, n.4, p. 559-563, 2010.

HEXSEL, Camile et al. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 59, n. 2, p. 316-23, 2008.

JÁNCZYK, Agnieszka et al. A *Polypodium leucotomos* extract inhibits solar-simulated radiation-induced TNF-alpha and iNOS expression, transcriptional activation and apoptosis. **Exp. Dermatol.**, v.16, n.10, p. 823–829, 2007.

JANSEN, Rebecca et al. Photoprotection. **J. Am. Acad. Dermatol.**, New York, v. 69, n. 6, p. 853. e1-12, 2013.

KHURY, Emiro; BORGES, Edna. Protetores solares. **Rev. Brás. Med.**, São Paulo, v.68, n.4, p. 4-18, 2011.

VILLA, Adriana et al. Decrease of ultraviolet A light-induced "common deletion" in healthy volunteers after oral *Polypodium leucotomos* extract supplement in a randomized clinical trial. **J Am Acad Dermatol**. v. 62, p. 511–513, 2010.

NESTOR, Mark; BERMAN, Berman, SWENSON, Nicole. Safety and Efficacy of Oral *Polypodium leucotomos* Extract in Healthy Adult Subjects. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p. 19–23, 2015.

NORONHA, Mariana David Miranda de. **Tendências mais recentes na fotoproteção**. 2014. 81 f. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014.

NOVICK, Rachel et al. Factors that influence sunscreen application thickness and potential preservative exposure. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**,v. 31, n. 4, p. 12-23, 2015.

PALOMINO, Olga Maria. Current Knowledge in *Polypodium leucotomos* effect on skin protection. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 307, n. 3, p. 199-209, 2015.

PARRADO, Concepcion. et al. Fernblock (*Polypodium leucotomos* Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v.17, n. 7, 2016.

RODRÍGUES-YANES, Esperanza et al. *Polypodium leucotomos* decreases UV-induced epidermal cell proliferation and enhances p53 expression and plasma antioxidant capacity in hairless mice. **Exp. Dermatol.**, v.21, n. 8, p. 638–640, 2012.

SCARBI, Flávia Celina; CARMO, Elaine Dias do; ROSA, Luiz Eduardo Blumer. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 16. n. 4-6, p. 245- 250, 2007.

SCHALKAS, Sérgio et al. Benefícios do uso de um composto contendo extrato de *Polypodium leucotomos* na redução da pigmentação e do eritema decorrentes da radiação ultravioleta. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 344-348, 2014.

SONTHALIA, Sidharth. *Polypodium leucotomos*: The latest “oral sunscreen” on the block. **Pigment International**, v.2, n. 2, p. 104-107, 2015.

TANEW, Adrian et al. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 66, n.1, p. 58-62, 2012.