ISSN-e 1984-8773

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Surgical & Cosmetic Dermatology

APOIO CIENTÍFICO:

www.surgicalcosmetic.org.br/

Extrato de *Polypodium leucotomos* em fotoproteção tópica e oral: dez anos de experiência brasileira

Polypodium leucotomos extract in topical and oral photoprotection: ten years of Brazilian experience

Artigo de Revisão

Autores:
Sergio Schalka[1]

[1]Medcin Instituto da Pele, Osasco (SP), Brasil.

Correspondência:
Sergio Schalka
Email: sergio.schalka@medcin.com.br/sergio@schalka.com.br

DOI: http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022140207

RESUMO

O extrato de *Polypodium leucotomos* foi inicialmente descrito na literatura internacional há 55 anos, demonstrando ação anti-inflamatória em dermatoses como vitiligo e psoríase. Atualmente, está disponível como fotoprotetor oral e tópico em mais de 26 países e é utilizado na prevenção e no tratamento de dermatoses decorrentes da radiação solar, como erupção polimorfa à luz, melasma, queratoses actínicas, câncer de pele, fotoenvelhecimento, entre outras. No Brasil, o extrato patenteado das folhas de Polypodium leucotomos foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como medicamento em 2012. Decorridos 10 anos de sua introdução no Brasil, sua recomendação por dermatologistas brasileiros está consagrada e será apresentada neste artigo.

Palavras-chave: Radiação solar; Protetores solares; Polypodium

ABSTRACT

Polypodium leucotomos extract was first described in the literature 55 years ago, demonstrating anti-inflammatory action in dermatoses such as vitiligo and psoriasis. It is currently available as an oral and topical photoprotection agent in more than 26 countries to prevent and treat dermatoses resulting from solar radiation, such as polymorphous light eruption, melasma, actinic keratoses, skin cancer, and photoaging, among others. In Brazil, ANVISA registered the patented Polypodium leucotomos extract in 2012. After 10 years of its launch, its recommendation by Brazilian dermatologists is well established and is presented in this review paper.

Keywords: *Solar radiation; Sunscreening agents; Polypodium*

Fonte de financiamento: Nenhuma.
Conflito de interesses: Sérgio Schalka atuou como consultor do laboratório FQM Melora.

Data de submissão: 15/12/2022
Decisão Final: 27/02/2023

Como citar este artigo:
Schalka S. Extrato de Polypodium leucotomos em fotoproteção tópica e oral: dez anos de experiência brasileira. Surg Cosmet Dermatol. 2023;15:e20230207.

CC BY

INTRODUÇÃO

A radiação solar é o principal elemento ambiental a interagir com a saúde da pele, tendo relevante efeito biológico, de forma aguda e crônica, que pode variar significativamente em decorrência do tempo, da intensidade de exposição, das atividades profissionais e recreacionais e, principalmente, das características fenotípicas dos indivíduos, nominalmente o seu fototipo.[1]

A radiação ultravioleta (RUV), que representa cerca de 10% do total da radiação solar incidente, é a faixa mais ativa do ponto de vista fotobiológico. A fração B da radiação ultravioleta (UVB) é a mais energética faixa da radiação que nos atinge e, apesar de representar somente cerca de 0,5% da radiação solar, é a principal agente desencadeante da queimadura solar e do câncer cutâneo, além de ter seu principal efeito biológico positivo na produção de vitamina D.[1]

A fração A da RUV (UVA) é cerca de 20 vezes mais disponível que a UVB, representando cerca de 9,5% da RUV total, e suas principais ações biológicas estão ligadas direta ou indiretamente à capacidade de geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), culminando com as manifestações clínicas de pigmentação e envelhecimento, além do potencial fotoimunossupressor como fator contribuinte para o desenvolvimento de câncer de pele e fotodermatoses.[1]

Mais recentemente, a atividade biológica das faixas de radiação não ultravioleta foi mais bem compreendida. Estudos demonstram que a luz visível (que representa cerca de 45% da radiação solar), além de estimular a retina humana e nos fazer enxergar, é capaz de promover a pigmentação da pele e a geração de EROs. Dentro da luz visível, a faixa compreendida pela luz violeta e luz azul, também chamada de luz visível de alta energia (LVAE), ou simplesmente luz azul, é a mais ativa, biologicamente falando, e a principal responsável pelo efeito pigmentar.[2]

A radiação infravermelha, por sua vez, também representando cerca de 45% da radiação solar, é a principal geradora de calor e, conforme mais recentemente demonstrado, potente gerador de EROs, interferindo particularmente no processo de fotoenvelhecimento.[1]

A fotoproteção pode ser definida como um conjunto de medidas para minimizar os efeitos nocivos decorrentes da exposição solar e, em seu conceito mais amplo, inclui medidas de educação em fotoproteção, uso regular de fotoprotetores tópicos, uso de roupas e outras medidas mecânicas de proteção e fotoproteção oral.[1]

Dentre os ativos fotoprotetores, além dos filtros inorgânicos (físicos) e orgânicos (químicos) presentes nos protetores solares tópicos, existem os filtros biológicos, capazes não de interagir diretamente com a radiação incidente, mas de proteger, via oral ou tópica, as estruturas celulares do dano produzido pela radiação.[3]

O extrato de *Polypodium leucotomos* (EPL) é o ativo fotoprotetor mais bem estudado e referenciado na literatura científica internacional. Sua introdução no Brasil ocorreu em 2012, por meio da aprovação pela Anvisa de um medicamento oral composto por extrato de *Polypodium leucotomos* (Helioral®, FQM Melora, RJ, Brasil), com indicação para prevenção de fotodermatoses, particularmente a erupção polimorfa à luz e as queimaduras solares.

O objetivo do presente artigo é revisar as principais publicações científicas e discorrer sobre a experiência do uso desse medicamento, decorridos 10 anos de seu lançamento no Brasil.

Extrato de *Polypodium leucotomos**: breve histórico

Polypodium leucotomos é uma samambaia tropical que pertence à família Polypodiaceae.[4]

Essa planta, originalmente aquática, evoluiu para a forma terrestre. Para tanto, desenvolveu naturalmente no processo evolutivo uma enorme capacidade antioxidante capaz de proteger suas estruturas da radiação solar e de outros efeitos ambientais.[4]

Esta e outras samambaias pertencentes à mesma família têm valor na medicina tradicional da América do Sul e Central. Suas propriedades anti-inflamatórias já eram reconhecidas por nativos dessas regiões, que as utilizavam em infusões para uso oral.[5]

O uso farmacológico de *Polypodium leucotomos* inicia-se a partir da década de 90 do século XX, quando Gonzalez S, Pathak MA, Fitzpatrick TB e demais pesquisadores da Escola Médica de Harvard desenvolveram estudos baseados em extrato de *Polypodium leucotomos* com tecnologia patenteada de extração hidrofílica das folhas da planta (Fernblock®) e demonstraram a capacidade do uso oral e tópico desse fitoextrato em reduzir a queimadura solar e as reações de fototoxicidade aguda e imunossupressão (depleção de células de Langerhans) após exposição solar.[6]

A partir de então, o uso tópico e oral do extrato padronizado de *Polypodium leucotomos* torna-se mais frequente em diferentes países, inicialmente na Europa e, posteriormente, na Ásia e nas Américas, como ativo fotoprotetor por conta de suas ações biológicas descritas mais abaixo.

No Brasil, o medicamento Helioral® foi o primeiro registrado na Anvisa, contendo EPL e destinado à prevenção de fotodermatoses, particularmente erupção polimorfa à luz e reações de queimadura solar, e da fotoimunossupressão.

Além da via oral, o EPL também apresenta resultados quando aplicado topicamente em associação a filtros físicos e químicos.

Após 10 anos da introdução do extrato de *Polypodium leucotomos* no Brasil, os dermatologistas brasileiros adquiriram experiência em diferentes indicações clínicas da prática do consultório para dermatoses relacionadas à exposição aguda ou crônica à radiação solar.

*A nomenclatura correta, definida pela "Lista de Denominações Comuns Brasileiras" da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é *Polypodium leucatomos*. Entretanto, na literatura científica internacional, a planta é denominada *Polypodium leucotomos.*

Dados farmacológicos

Diferentemente de medicamentos sintéticos, quando falamos de ativo ou ativos que determinam uma atividade farmacológica bem definida, na avaliação de extratos botânicos não falamos em ativos, mas sim em marcadores farmacológicos, elementos quantificados por métodos analíticos, que estão relacionados às propriedades farmacológicas da planta e que devem ser controlados no processo de garantia da qualidade para que variações presentes em lotes de extração não interfiram na eficácia e segurança do extrato.[7]

Para um fitoextrato, é mais difícil relacionar um determinado marcador a um efeito específico ou mecanismo de ação. É, então, o conjunto desses elementos que determina a ação do extrato.[7]

Garcia *et al*. quantificaram, por meio de técnicas analíticas, quais os principais marcadores farmacológicos presentes no extrato hidrofílico patenteado das folhas de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®).[7]

O estudo demonstrou que o Fernblock® é rico em compostos fenólicos, descritos mais detalhadamente no Quadro 1:

Esses marcadores são aqueles quantificados no controle de qualidade da produção do fitoextrato, garantindo que a produção de lotes diferentes, com variações de sazonalidade, microclima e demais condições, ofereça produtos com a mesma eficácia e segurança.

Importante destacar que os estudos de segurança e eficácia apresentados nesse artigo foram realizados com o extrato hidrofílico padronizado das folhas do *Polypodium leucotomos*, patenteado e denominado Fernblock®. Estão disponíveis no Brasil, por meio da manipulação por farmácias magistrais, outros extratos de *Polypodium leucotomos*, derivados de outras partes da planta (raiz, por exemplo) e com processos distintos de extração e padronização. Como consequência, e como princípio básico da fitofarmacologia, não é possível comparar a eficácia e a segurança de fitoextratos derivados de partes distintas da planta ou advindos de processos diferentes de extração e padronização.

Em termos de farmacocinética, sabemos que os derivados fenólicos do EPL, quando ingeridos, são rapidamente absorvidos e têm seu metabolismo completo após 24 horas da administração oral. A absorção intestinal é altamente eficiente (entre 70 a 100%). Em relação à metabolização, os ácidos cumáricos, fenólicos e vanílicos são metabolizados no citocromo P150, no fígado, com parcial conjugação a derivados com meia-vida plasmática entre quatro e seis horas.[8]

Quadro 1: Principais marcadores farmacológicos do extrato patenteado das partes aéreas do Polypodium leucotomos (Fernblock®)

Marcadores farmacológicos – Extrato de Polypodium leucotomos
Ácido Ferúlico
Ácido Cumárico
Ácido Cafeico
Ácido Vanílico
Ácido 3,4 - Hidrobenzoico

Adaptado de Garcia et al[7]

Estudos de toxicidade

Estudos para avaliação toxicológica de segurança foram realizados com o EPL e, resumidamente, apresentados abaixo.

Estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade, por meio do teste de AIMES e do teste de mutação reversa, foram executados e ambos mostraram a ausência de efeito mutagênico do produto.[8]

Estudos realizados com espécies animais mostraram ausência de toxicidade oral tanto em doses agudas e subagudas quanto crônicas.[8]

Estudos para avaliação de dermatotoxicidade também foram realizados, todos mostrando ausência de efeito do extrato quando em contato com pele e mucosas. Os dados de dermatotoxicidade são relevantes particularmente para o uso tópico do EPL.

Além dos estudos pré-clínicos, inúmeros estudos clínicos foram realizados em mais de 50 anos de publicações científicas, todas demonstrando um perfil de segurança elevado tanto para uso tópico quanto oral.

Por fim, os dados de farmacovigilância do produto, em mais de 30 anos de prescrição e venda no mercado europeu, demonstram baixíssimos índices de efeitos adversos reportados, normalmente relacionados a sintomas gastrointestinais transitórios e de leve intensidade, como dispepsia, sensação de plenitude estomacal, náuseas e eventuais alterações do fluxo intestinal.

Em relação ao uso tópico do *Polypodium leucotomos*, sua segurança também está bem demonstrada, tendo seu uso em formulações de fotoprotetores no Brasil e no exterior há décadas. Um ativo cosmético, para ter seu uso permitido, necessita ter seu registro na enciclopédia de ativos cosméticos, recebendo uma nomenclatura INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredient*). O extrato de *Polypodium leucotomos* é registrado com o nome INCI: "*Polypodium Leucotomos Leaf Extract*".

Mecanismos de ação

Apesar do grande número de publicações identificando mecanismos de ação do *Polypodium leucotomos*, ainda não está absolutamente estabelecido qual a participação efetiva de cada mecanismo na ação contra os efeitos da radiação solar.

De forma didática, podemos destacar seis principais mecanismos: atividade antioxidante, ação fotoimunoprotetora, atividade anti-inflamatória, ação na proteção dos elementos da derme e atividade antipigmentar ou inibidora da melanogênese.

O quadro 2 apresenta de forma didática os principais mecanismos de ação descritos na literatura

Quadro 2: Mecanismos de ação do extrato de Polypodium leucotomos [9-15]				
Mecanismo de ação	**Efeito molecular**	**Radiação**	**Impacto clínico de curto prazo**	**Impacto clínico de longo prazo**
Antioxidante	Inibe a geração de ROS/ RNS	UVB / UVA/ VIS e IV	Inibe o eritema e a pigmentação oxidativa (PPD)	Inibição do fotoenvelhecimento e da carcinogênese e de mecanismos em algumas fotodermatoses
	Aumenta a capacidade antioxidante plasmática	UVB / UVA/ VIS e IV		
Imunoprotetor	Inibe a fotodegradação do ácido t-urocânico	UVB/ UVA	Inibe as dermatoses por imunossupressão (ex: herpes labial recorrente)	Inibição da carcinogênese e de mecanismos em algumas fotodermatoses
	Previne a depleção das células de Langerhans	UVB / UVA		
	Inibe a fotoisomerização da forma trans para a forma cis do ácido urocânico	UVB / UVA		
Anti-inflamatório	Reduz a apoptose e a morte celular	UVB / UVA	Reduz o eritema	Inibição da carcinogênese
	Inibição de TNF-alfa, iNOS, NF-kB, COX-2	UVB / UVA		
	Inibe infiltração de células inflamatórias	UVB / UVA		
Dano ao DNA	Reduz a formação de CPD	UVB		Inibição da carcinogênese
	Inibe a geração de dano oxidativo ao DNA	UVA		
	Inibe a formação de MMP 1	UVB / UVA/ VIS / IV		Inibição do fotoenvelhecimento
Proteção dos elementos da derme	Inibe a formação de MMP1	UVB / UVA		
	Aumenta a síntese de colágeno			
Ação antimelanogênica	Aumenta a síntese de colágeno	UVB / UVA/ VIS / IV	Reduz a pigmentação imediata e persistente/ação preventiva e tratamento do melasma e da pigmentação pós-inflamatória	Redução da pigmentação imediata e persistente/ ação preventiva e tratamento do melasma

Indicações do uso oral do EPL

A - Prevenção da queimadura solar

A prevenção da queimadura solar é possivelmente o benefício mais evidente da fotoproteção, tanto tópica quanto oral.

Em relação à fotoproteção tópica, sabemos que a capacidade de um protetor solar de proteger contra a queimadura foi o motivo para o desenvolvimento desses produtos e é, até hoje, a melhor e mais utilizada forma de quantificar a eficácia do protetor solar, por meio da determinação do fator de proteção solar (FPS).[16]

O uso oral do EPL, como fotoprotetor oral, também propicia um aumento da resistência da pele na produção de eritema após exposição à radiação ultravioleta, demonstrada pelo aumento da dose eritematosa mínima.

Middlekamp e colaboradores demonstraram que voluntários tratados com EPL na dose de 7,5 mg/kg em dose única, ingerido entre 30 minutos a três horas antes da exposição, apresentaram aumento estatisticamente significativo da dose eritematosa mínima (DEM), demonstrando um efeito agudo na proteção contra o eritema.[17]

Schalka e colaboradores avaliaram voluntários que utilizaram EPL na dose de 1000mg ao dia (500mg pela manhã e 500mg à tarde), durante 28 dias. Os resultados demonstraram redução estatisticamente significativa da DEM após o uso repetido do medicamento.[18]

Nestor e colaboradores avaliaram voluntários sadios que utilizaram EPL na dose de 480mg ao dia durante 60 dias e demonstraram a redução dos episódios de queimaduras solares e o aumento da DEM.[19] Interessante demonstrar que a ação fotoprotetora do extrato de *Polypodium leucotomos* está bem estabelecida na literatura, não somente contra os efeitos da radiação ultravioleta, mas também na proteção dos efeitos da luz visível e do infravermelho.[20,21]

O uso do EPL oral durante o período do verão está consagrado em países europeus como forma de adicionar proteção ao protetor solar tópico e minimizar os riscos da exposição solar, em particular em decorrência da aplicação e reaplicação inadequadas do filtro solar, decorrentes da baixa quantidade da aplicação, falta de reaplicação e da não aplicação em determinadas áreas do corpo, as reconhecidas "áreas esquecidas", como dobras e orelhas.

No Brasil, o uso de EPL oral durante o período de exposição solar mais intensa também tem sido recomendado por dermatologistas.

B - Prevenção do fotoenvelhecimento

A prevenção do envelhecimento cutâneo é uma das principais motivações para o uso de protetores solares, particularmente entre os mais jovens.

Em relação ao uso do fotoprotetor oral, de forma análoga, a prevenção do envelhecimento cutâneo também poderia ser considerada uma motivação para seu uso.

O extrato de *Polypodium leucotomos* demonstra, por meio de estudos *in vitro*, eficácia na proteção das estruturas dérmicas da matriz extracelular, como o colágeno, a elastina, as glicosaminoglicanas, assim como a inibição das metalanoproteinases da matriz e o aumento da síntese de colágeno.[22]

Sua indicação para a prevenção do fotoenvelhecimento está já bem estabelecida entre dermatologistas brasileiros.

C - Prevenção e tratamento do melasma

O melasma é uma dermatose pigmentária bastante prevalente no Brasil, acometendo principalmente a face de mulheres jovens, com enorme incômodo psicológico e social.

Na fisiopatogenia do melasma, a participação da radiação solar é fator desencadeante, por meio da ação da radiação ultravioleta e da luz visível.[2]

Dentro de qualquer planejamento terapêutico para o melasma, a fotoproteção é mandatória e recomenda-se o uso de protetores solares tópicos (de preferência com a proteção contra a luz visível) e a fotoproteção oral.[1]

Diferentes estudos foram realizados mostrando o benefício do EPL na redução da pigmentação e no controle do melasma.

No mesmo estudo citado anteriormente, Schalka e colaboradores[18] demonstraram aumento da dose pigmentária mínima (DPM) em voluntários tratados com EPL na dose de 1000mg ao dia (500mg pela manhã e 500mg à tarde), durante 28 dias. O aumento da DPM indica maior resistência à pigmentação e, portanto, um efeito protetor.

Goh e colaboradores[23] demonstraram que o extrato de *Polypodium leucotomos*, na dose de 480mg ao dia combinado com hidroquinona e proteção solar tópica, por 90 dias, foi superior ($p<0,05$) na comparação com o placebo, e a mesma combinação de hidroquinona e fotoprotetor, na redução do melasma, comprovada por meio da redução do índice MASI (Melasma Area and Severity Index).

No Brasil, o uso de *Polypodium leucotomos* oral no melasma é consagrado, sendo uma de suas principais indicações para que seja prescrito por dermatologistas.

D - Prevenção ao câncer de pele

Sabemos que o câncer de pele é o câncer prevalente do corpo humano. Dentre todos os fatores ambientais, a radiação solar é aquela que tem maior relevância no desencadeamento do câncer de pele, particularmente no câncer de pele de queratinócitos.

Assim, a fotoproteção é considerada medida central na prevenção do câncer de pele, com a recomendação do uso diário de protetores solares, especialmente em pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer de pele.[1]

O uso oral e diário do extrato de *Polypodium leucotomos* tem sido proposto como medida associada ao fotoprotetor tópico para a prevenção ao câncer de pele.

Estudos demonstram que o EPL inibe a proliferação de células epidérmicas, aumentando a expressão do gene supressor tumoral p53. Estudo em camundongos expostos à radiação UVB demonstrou que os animais tratados com EPL apresentaram redução do aparecimento de lesões de câncer de pele.[24,25]

Em outro estudo, pacientes portadores de queratose actínica submetidos à terapia fotodinâmica foram randomizados, divididos em dois grupos e tratados com EPL ou placebo. Ao final do estudo, os autores observaram que o grupo tratado com EPL apresentou menor recorrência de lesões de queratoses actínicas comparado ao grupo controle, após seis meses das sessões de terapia fotodinâmica.[26]

Aguillera e colaboradores[27] investigaram o possível papel de um extrato de EPL para melhorar a fotoproteção sistêmica em pacientes com risco de desenvolvimento de melanoma. Os autores analisaram a capacidade do EPL em diminuir o eritema induzido por UV por meio da determinação da dose eritematosa mínima (DEM).

Um total de 61 pacientes (20 com melanoma esporádico, 25 com melanomas múltiplos e 16 sem história de melanoma) foi exposto à radiação UVB. O uso de EPL melhorou a fotoproteção, constatado pelo aumento da DEM em 30% em todos os pacientes. Interessante comentar que o uso de EPL teve efeito maior no aumento da DEM de pacientes com melanoma familiar em comparação aos pacientes com melanoma esporádico. Esses resultados são promissores, sugerindo a necessidade de mais estudos com administração a longo prazo de EPL em pacientes com alto risco de desenvolvimento de melanoma.

O Brasil é um país com um dos maiores índices de radiação solar do mundo durante todo o ano. Os brasileiros, até por questão cultural, estão habituados a se expor ao sol em suas atividades diárias ou de lazer, desde a primeira infância. Assim, não seria de se estranhar a elevada incidência do câncer de pele na população brasileira. A introdução do uso continuado do EPL é uma conduta recomendada por dermatologistas no sentido de complementar o uso de protetores solares e contribuir com a melhor estratégia de fotoproteção completa.[1]

Idealmente, a recomendação do uso da fotoproteção oral deveria ser realizada durante todo o ano, assim como o uso de protetores solares, considerando os altos índices de radiação ultravioleta mesmo nos meses de inverno no Brasil.

E - Tratamento do vitiligo

O *Polypodium leucotomos* também foi estudado como um tratamento para vitiligo. Os efeitos antioxidantes do EPL, bem como uma mudança de um perfil de citocinas de células Th1 para um perfil de citocinas de células Th2, com a consequente diminuição na produção de lL2, IFN-y e TNF-alfa e aumento da produção de citocina anti-inflamatória, IL 10, desempenham um papel no tratamento do vitiligo.[24]

Publicações científicas mostram que a associação entre EPL oral 480mg diariamente e a fototerapia por UVB de banda estreita (NB-UVB) é mais efetiva na repigmentação do que a fototerapia isoladamente, tanto em termos de extensão quanto de velocidade da resposta do tratamento.

Pacifico e colaboradores[28] apresentaram estudo em que sugerem que EPL oral 480mg diariamente em combinação com NB-UVB foi mais eficaz na repigmentação de pacientes com vitiligo generalizado do que o tratamento com duas vezes por semana de NB-UVB isoladamente (40% vs 22,4%, $p<0,0005$). Os autores concluíram que EPL oral em conjunto com NB-UVB pode melhorar a resposta ao tratamento tanto em termos de extensão quanto de rapidez de repigmentação.

Outro estudo, de Reyes *et al.*,[29] compara PUVA sozinho com PUVA mais EPL oral como tratamento para vitiligo generalizado. Neste ensaio clínico, duplo-cego, 19 pacientes foram randomizados para receber PUVA sozinho ou PUVA com EPL oral, e as taxas de repigmentação foram avaliadas por dermatologistas. Os autores encontraram uma taxa mais alta de repigmentação moderada a excelente no grupo PUVA e PLE oral em comparação ao PUVA isoladamente.

Middlekamp *et al.*[30] investigaram o efeito do extrato de *Polypodium leucotomos* oral associado à fototerapia com UVB de banda estreita (NB-UVB) na repigmentação em pacientes com vitiligo. Foram randomizados 50 pacientes para receber EPL via oral na dose de 250mg, duas vezes ao dia, ou placebo, ambos em conjunto com tratamentos NB-UVB duas vezes por semana por 25-26 semanas, com o desfecho primário sendo a porcentagem de repigmentação na semana 26.

Embora não tenham encontrado diferença estatisticamente significativa, os autores observaram taxas de repigmentação mais elevadas no grupo PLE, especificamente nas áreas de cabeça e pescoço (44% vs 27%, $p=0,06$). Os autores também evidenciaram que os fototipos mais claros (I e II) mostraram aumento significativo da repigmentação nas áreas de cabeça e pescoço em comparação com o grupo placebo (47% vs 21%, $p=0,01$).

F - Prevenção e tratamento de fotodermatoses

O extrato de *Polypodium leucotomos* tem sido utilizado no tratamento e na prevenção de diferentes fotodermatoses ou dermatoses fotoagravadas, com particular destaque para as fotodermatoses imunomediadas, incluindo a erupção polimorfa à luz, urticária solar, dermatite actínica crônica e prurido actínico.[31,32,33]

Em relação ao lúpus eritematoso subagudo, uma dermatose agravada pela exposição solar, o uso oral do EPL tem sido relatado como uma terapia adjuvante, com melhora clínica e histopatológica de lesões em relatos de casos descritos.[34] Claramente, mais estudos são necessários para confirmar esse achado.

G – Outras dermatoses

Publicações científicas,[35,36,37,38] incluindo relatos de casos ou pequenos grupos tratados, têm demonstrado o benefício do uso do extrato de *Polypodium leucotomos* em doenças como psoríase vulgar, dermatite atópica e dermatoses infecciosas, entre outras, ainda que também sejam necessários mais estudos clínicos para demonstrar a eficácia do produto para essas indicações.

Posologia

Os estudos clínicos mostram que a ação do *Polypodium leucotomos* oral pode ser efetiva em doses variadas, entre 250mg (1 cp) a 1g ao dia, a depender do quadro clínico do paciente e do seu perfil de exposição solar.[8]

Devido à sua rápida absorção e à sua meia-vida plasmática relativamente curta, a administração oral do extrato de *Polypodium leucotomos* tem relação intrínseca com a exposição solar do usuário.[8]

Dessa forma, recomenda-se habitualmente que a ingestão do medicamento ocorra cerca de 30 a 60 minutos antes do início da exposição e seja repetida após cerca de três a quatro horas, caso a exposição solar continue por períodos maiores.[8,24]

Assim, do ponto de vista prático e pela experiência adquirida pelo autor, a recomendação posológica para as indicações mais frequentes pode ser a apresentada na tabela 1:

Tabela 1: Tabela posológica recomendada

Dermatoses	Indicação	Posologia	Início de uso	Duração do tratamento
Prevenção da queimadura solar	Todos os usuários, mas particularmente os fototipos mais claros e com exposição intensa ou prolongada ao sol	1 cp, 30 a 120 minutos antes da exposição solar, repetindo a dose após três a quatro horas, caso persista a exposição	Nos dias de exposição solar	Durante o período de exposição solar
Prevenção do câncer de pele e da queratose actínica	Pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de câncer de pele ou com fototipos claros e exposição solar frequente	1 cp pela manhã e, a depender da exposição solar do paciente à tarde (principalmente no verão), 1 cp no início da tarde	No diagnóstico ou precocemente, como prevenção	Indefinido
Prevenção e cuidados do fotoenvelhecimento	Pacientes com fototipos claros e exposição solar frequente	1 cp pela manhã e, a depender da exposição solar do paciente à tarde (principalmente no verão), 1 cp no início da tarde	No diagnóstico	Indefinido
Melasma (dose de ataque)	Todos os pacientes	2 cps pela manhã e 2 cps no início da tarde	No diagnóstico	Até regressão das lesões (depois evolui para manutenção)
Melasma (manutenção)	Todos os pacientes	1 cp pela manhã e, a depender da exposição solar do paciente à tarde (principalmente no verão), 1 cp no início da tarde	Ao final do tratamento de ataque	Indefinido
Prevenção da hipercromia pós-inflamatória (preparo e pós-procedimento)	Pacientes submetidos a procedimentos ablativos e com fototipos maiores (III ou mais)	1 cp pela manhã e 1 cp no início da tarde	15 dias antes do procedimento (se não for possível, o quanto antes)	15 a 60 dias pós- procedimento, a depender do tipo de procedimento e da época do ano (no verão, a dose é prolongada)
Prevenção da hipercromia pós- inflamatória (dose de ataque)	Pacientes submetidos a procedimentos ablativos e com fototipos maiores (III ou mais)	2 cp pela manhã e 2 cp no início da tarde	No dia anterior e no dia do procedimento. Obs.: Se não for possível a dose de preparo, utilize direto a dose de ataque	2 dias; depois mantenha a dose de pós- procedimento (1cp pela manhã e 1 cp no almoço)

Efeitos adversos

Pesquisa envolvendo 40 anos de publicação científica[8] mostra que não são descritos eventos adversos graves nem toxicidade. Foram avaliados 19 estudos em humanos, com 1.016 pacientes tratados; um total de 16 relatos de eventos adversos (1,6%) foi reportado, principalmente distúrbios gastrointestinais ou prurido leve a moderado.

Interações

Não há relato de interações medicamentosas relevantes com o uso do extrato de *Polypodium leucotomos* oral.

Uso tópico do EPL em fotoprotetores

O uso tópico do extrato de *Polypodium leucotomos*, apesar de proposto inicialmente por Fitzpatrick e colaboradores[39] na década de 90 do século XX, passou a ser considerado e inserido

em formulações de fotoprotetores somente no século XXI.

Estudos demonstram que a ação tópica do EPL apresenta os mesmos efeitos moleculares da ação oral, conforme apresentado no quadro 2.

Do ponto de vista clínico, sua ação adiciona eficácia à ação fotoprotetora dos filtros UV presentes em formulações fotoprotetoras.

Schalka e colaboradores,[40] em recente publicação, demonstraram, por meio de um estudo clínico e imuno-histoquímico, que protetores solares contendo EPL apresentam maior efeito fotoprotetor, comprovado por meio da redução de marcadores de dano ao DNA (*sunburn cells* e p53), imunossupressão (células de Langerhans), danos às estruturas dérmicas (MMP-1) e melanogênese (ação antitirosinase).

Nesse estudo, voluntários foram expostos à radiação solar de espectro completo (ultravioleta, luz visível e infravermelho), em áreas protegidas por um fotoprotetor de FPS 90 contendo extrato de *Polypodium leucotomos* a 0,5% ou protegidas pela mesma formulação fotoprotetora de FPS 90, sem a presença de EPL.

Após 24 horas da irradiação, amostras cutâneas foram extraídas e enviadas para histopatologia e imuno-histoquímica.

Os resultados demonstram que a área protegida pelo produto contendo EPL apresentou menor dano celular decorrente da radiação, com menor expressão de dano ao DNA (20,18% menor expressão de p53 e 13,08% menor formação de *sunburn cells*), menor dano ao colágeno (menor expressão da metalanoproteinase da matriz 1 – MMP1 – em 53,88%), menor efeito supressor da imunidade celular (maior preservação das células de Langerhans em 51,18%) e menor efeito melanogênico (menor expressão da tirosinase).

Ao final, os autores concluíram que a adição de 0,5% de extrato de *Polypodium leucotomos* à fórmula do protetor solar de FPS 90 amplia a proteção contra os efeitos celulares/moleculares da radiação solar de espectro completo.

CONCLUSÃO

A utilização do extrato de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) como fotoprotetor oral e/ou tópico, contribuindo para uma ampla estratégia fotoprotetora na prevenção e no tratamento de fotodermatoses ou dermatoses agravadas pela radiação solar, está consagrada entre os dermatologistas brasileiros.

A experiência advinda da utilização desse ativo nos últimos 10 anos no Brasil corrobora e reforça os resultados descritos na literatura internacional, demonstrando segurança e eficácia nas suas formas oral e tópica. ●

REFERÊNCIAS:

1. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, *et al;* Brazilian Society of Dermatology. Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol. 2014;89(6 Suppl 1):1-74.
2. Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(Suppl 5):18-21.
3. González S, Aguilera J, Berman B, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Goh CL, *et al.* Expert recommendations on the evaluation of sunscreen efficacy and the beneficial role of non-filtering ingredients. Front Med (Lausanne). 2022;9:790207.
4. Padilla HC, Laínez H, Pacheco JA. A new agent (hydrophilic fraction of polypodium leucotomos) for management of psoriasis. Int J Dermatol. 1974;13(5):276-82.
5. Gonzalez S, Alonso-Lebrero JL, Del Rio R, Jaen P. Polypodium leucotomos extract: a nutraceutical with photoprotective properties. Drugs Today (Barc). 2007;43(7):475–85.
6. González S, Pathak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by polypodium leucotomos. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1996;12(2):45-56.
7. Garcia F, Pivel JP, Guerrero A, Brieva A, Martinez-Alcazar MP, Caamano--Somoza M, *et al.* Phenolic components and antioxidant activity of Fernblock, an aqueous extract of the aerial parts of the fern Polypodium leucotomos. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006;28(3):157-60.
8. Winkelmann RR, Del Rosso J, Rigel DS. Polypodium leucotomos extract: a status report on clinical efficacy and safety. J Drugs Dermatol. 2015;14(3):254-61.
9. Gombau L, García F, Lahoz A, Fabre M, Roda-Navarro P, Majano P, *et al.* Polypodium leucotomos extract: antioxidant activity and disposition. Toxicol In Vitro. 2006;20(4):464-71.
10. Alonso-Lebrero JL, Domínguez-Jiménez C, Tejedor R, Brieva A, Pivel JP. Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern Polypodium leucotomos on human skin cells. J Photochem Photobiol B. 2003;70(1):31-7.
11. Philips N, Smith J, Keller T, Gonzalez S. Predominant effects of Polypodium leucotomos on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts, and keratinocytes. J Dermatol Sci. 2003;32(1):1-9.
12. Capote R, Alonso-Lebrero JL, García F, Brieva A, Pivel JP, González S. Polypodium leucotomos extract inhibits trans-urocanic acid photoisomerization and photodecomposition. J Photochem Photobiol B. 2006;82(3):173-9.
13. Zattra E, Coleman C, Arad S, Helms E, Levine D, Bord E, *et al*. Polypodium leucotomos extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. Am J Pathol. 2009;175(5):1952-61.
14. Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y, Juarranz A, Gonzalez S. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1026.
15. Gonzalez S, Alcaraz MV, Cuevas J, Perez M, Jaen P, Alvarez-Mon M, *et al.* An extract of the fern Polypodium leucotomos (Difur) modulates Th1/

Th2 cytokines balance in vitro and appears to exhibit anti-angiogenic activities in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. Anticancer Res. 2000;20(3A):1567-75.
16. Schalka S, Reis VMS. Sun protection factor: meaning and controversies. An Bras Dermatol. 2011;86(3):507-15.
17. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Díaz F, Mihm MC, *et al.* Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004;51(6):910-8
18. Schalka S, Vitale-Villarejo MA; Agelune CM; Bombarda PCP. The benefits of using a compound containing Polypodium leucotomos extract for reducing erythema and pigmentation resulting from ultraviolet radiation. Surg Cosmet Dermatol. 214;6(4):344-8.
19. Nestor MS, Berman B, Swenson N. Safety and efficacy of oral Polypodium leucotomos extract in healthy adult subjects. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(2):19-23.
20. Pourang A, Dourra M, Ezekwe N, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW. The potential effect of Polypodium leucotomos extract on ultraviolet- and visible light-induced photoaging. Photochem Photobiol Sci. 2021;20(9):1229-38.
21. Zamarrón A, Lorrio S, González S, Juarranz Á. Fernblock prevents dermal cell damage induced by visible and infrared a radiation. Int J Mol Sci. 2018;19(8):2250.
22. Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y, Juarranz A, Gonzalez S. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers, a review. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1026.
23. Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effectiveness of Polypodium Leucotomos extract in the treatment of melasma in asian skin: A Pilot Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2018;11(3):14-9.
24. Choudhry SZ, Bhatia N, Ceilley R, Hougeir F, Lieberman R, Hamzavi I, *et al.* Role of oral Polypodium leucotomos extract in dermatologic diseases: a review of the literature. J Drugs Dermatol. 2014;13(2):148-53.
25. Rodríguez-Yanes E, Cuevas J, González S, Mallol J. Oral administration of Polypodium leucotomos delays skin tumor development and increases epidermal p53 expression and the anti-oxidant status of UV-irradiated hairless mice. Exp Dermatol. 2014;23(7):526-8.
26. Auriemma M, Di Nicola M, Gonzalez S, Piaserico S, Capo A, Amerio P. Polypodium leucotomos supplementation in the treatment of scalp actinic keratosis: could it improve the efficacy of photodynamic therapy? Dermatol Surg. 2015;41(8):898-902.
27. Aguilera P, Carrera C, Puig-Butille JA, Badenas C, Lecha M, González S, *et al.* Benefits of oral Polypodium Leucotomos extract in MM high-risk patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(9):1095-100.
28. Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Leone G. Combined treatment of NBUVB phototherapy and oral Polypodium Leucotomos extract versus NBUVB therapy alone in the treatment of patients with vitiligo. Poster #3111. Paper presented at: American Academy of Dermatology; March 2009; San Francisco, CA.
29. Reyes E, Jaén P, Heras E, Carrión F, Alvarez-Mon M, Eusebio E, *et al.* Systemic immunomodulatory effects of Polypodium leucotomos as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: a pilot study. J Dermatol Sci. 2006;41(3):213-6.
30. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(7):942-50.
31. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007;23(1):46-7.
32. Caccialanza M, Recalcati S, Piccinno R. Oral polypodium leucotomos extract photoprotective activity in 57 patients with idiopathic photodermatoses. G Ital Dermatol Venereol. 2011;146(2):85-7.
33. Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of Polypodium leucotomos for the prevention of polymorphic light eruption. J Am Acad Dermatol. 2012;66(1):58-62.
34. Breithaupt AD, Jacob SE. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a case report of Polypodium leucotomos as an adjuvant therapy. Cutis. 2012;89(4):183-4.
35. Heras ME, Ledo E, Gonzalez S. Polypodium leucotomos extract as adjuvant to PUVA therapy in the treatment of Plaque Psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am. 1997;25:103-7.
36. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Garcia-Caballero T, Rius-Díaz F, Fitzpatrick TB, *et al.* Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004;50(1):41-9.
37. Ramírez-Bosca A, Zapater P, Betlloch I, Albero F, Martínez A, Díaz-Alperi J, *et al*; Grupo de Anapsos en Dermatitis Atópica y centros de realización del estudio. Polypodium leucotomos extract in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(7):599-607.
38. Solivellas BM, Martín TC. Polypodium leucotomos extract use to prevent and reduce the risk of infectious diseases in high performance athletes. Infect Drug Resist. 2012;5:149-53.
39. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of Polypodium leucotomos prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1997;13(1-2):50-60.
40. Schalka S, Donato LC. Evaluation of effectiveness of a sunscreen containing Polypodium leucotomos extract in reducing the sun damage to the skin. Surg Cosmet Dermatol. 2019;11(4):310-8.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Sergio Schalka ORCID 0000-0003-2425-7962
Elaboração e redação do manuscrito.