

Análise comparativa entre ativos farmacológicos dos extratos botânicos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster* patenteados (Fernblock® e Pycnogenol®) e produtos disponíveis para uso em manipulação

Comparative analysis between the active components presented in patented Polypodium leucotomos and Pinus pinaster botanical extracts (Fernblock® and Pycnogenol®) and in products available for pharmacy's compounding and preparations

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022150223>

RESUMO

Introdução: o uso de extratos botânicos nos tratamentos dermatológicos tem recebido especial atenção na literatura mundial, especialmente pela sua ação antioxidante. Diferentes produtos contendo extratos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster* estão disponíveis comercialmente em apresentações industrializadas ou para manipulação. Entretanto, no segundo caso, nem sempre existe uma padronização no processo de extração e faltam dados quantitativos e qualitativos nas referidas formulações que demonstrem sua efetividade e segurança.

Objetivos: avaliar as diferentes concentrações de ativos em extratos botânicos padronizados e patenteados de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) e *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) comparando-os, respectivamente, a produtos diversos oferecidos para uso em farmácia de manipulação.

Metodologia: os produtos foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência, sendo os marcadores farmacologicamente ativos identificados em picos pelo tempo de retenção.

Resultados: as concentrações dos ativos identificados variaram nos diferentes produtos analisados, sendo indetectáveis em muitos deles. Somente os produtos industrializados com extratos padronizados e patenteados apresentaram todos os marcadores esperados.

Conclusão: a consistência foi observada em produtos específicos contendo os extratos patenteados de *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) e *Pinus pinaster* (Pycnogenol®), demonstrando a importância da padronização nos processos de extração bem como de estudos que demonstrem os perfis de eficácia e segurança dos produtos oferecidos.

Palavras-chave: Antioxidantes; Extratos vegetais; Compostos fitoquímicos

ABSTRACT

Introduction: The use of botanical extracts in dermatological treatments has received special attention in worldwide literature, especially for its antioxidant action. Different products containing *Polypodium leucotomos* and *Pinus pinaster* extracts are commercially available in industrialized presentations or compounding. However, in the second case, there is no standardization in the extraction process and there is a lack of data regarding the quantitative and qualitative content in the referred formulations that demonstrate its effectiveness and safety.

Purposes: to assess the different concentrations of actives in standardized and patented botanical extracts of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) and *Pinus pinaster* (Pycnogenol®), respectively, comparing them to products offered by compounding pharmacies.

Methodology: The products were assessed by high-performance liquid chromatography, and pharmacologically active markers were identified in peaks by retention time.

Results: the concentrations of identified actives varied in the different products analyzed, being undetectable in many of them. Only industrialized products with standardized and patented extracts showed all the expected markers.

Conclusion: consistency was observed in specific products containing the patented extracts of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) and *Pinus pinaster* (Pycnogenol®), demonstrating the importance of standardization in extraction processes and studies on the efficacy and safety profiles.

Keywords: Antioxidants; Plant extracts; Flavonoids

Artigo Original

Autores:

Eloisa Leis Ayres¹

Nathalia Terumi Kawakami²

Fernanda Calvente Bayan²

¹ DermScience, Centro de Estudos, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² FQM, Departamento Médico, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Eloisa Leis Ayres

E-mail: eloisalayres@gmail.com

Fonte de financiamento: Suporte financeiro da FQM.

Conflito de interesses: Nathalia Terumi Kawakami é assessora médica da FQM e Fernanda Calvente Bayan é analista de pesquisa clínica da FQM.

Data de submissão: 03/02/2023

Decisão Final: 20/04/2023

Como citar este artigo:

Ayres EL, Kawakami NT, Bayan FC. Análise comparativa entre ativos farmacológicos dos extratos botânicos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster* patenteados (Fernblock® e Pycnogenol®) e produtos disponíveis para uso em manipulação. Surg Cosmet Dermatol. 2023;15:e20230223.



INTRODUÇÃO

Extratos de plantas, ervas e especiarias contendo compostos com bioativos naturais têm sido administrados para diferentes doenças por milhares de anos.¹ O uso de extratos botânicos vem sendo cada vez mais reconhecido pela comunidade científica, sendo que, atualmente, os estudos usando polifenóis vegetais incluem inúmeros ensaios clínicos aprovados pelo National Institutes of Health (NIH).¹ Os extratos botânicos com atividade antioxidante têm despertado grande interesse especialmente com o intuito de diminuir o risco de doenças da pele induzidas pela radiação UV.² Os polifenóis e derivados fenólicos têm sido considerados como um grupo de produtos bioativos naturais com potenciais benefícios à saúde e estão presentes em extratos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster*.³

O *Polypodium leucotomos* é um extrato botânico, oriundo de uma samambaia tropical, que cresce em áreas das Américas Central e do Sul. Foi descrita desde o século 18 em expedições botânicas e era utilizada pelos nativos em infusões graças à sua ação antiflogística e antitumoral.⁴⁻⁵ A partir da década de 90, começaram a surgir estudos com o extrato padronizado extraído das folhas do *Polypodium leucotomos*, patenteado como Fernblock®, que contém vários marcadores farmacológicos, entre eles derivados fenólicos como o ácido hidroxibenzoico, ácido protocatecuico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido p-cumárico e isômeros do ácido clorogênico.⁶⁻⁷ A partir de então, uma série de estudos científicos vêm sendo publicados, demonstrando os diversos mecanismos de ação desse fitoextrato que seriam: ação antioxidante, ação imunoprotetora, proteção ao DNA e reorganização da arquitetura da pele.⁶⁻¹¹

Em 1996, a ação antioxidante do *Polypodium leucotomos* pôde ser demonstrada por meio de sua capacidade de redução de 55% do ânion superóxido, 50% da peroxidação lipídica e 10% do oxigênio singlet. Mais recentemente, foi demonstrada a capacidade de o ácido cafeico e o ácido ferúlico inibirem a cadeia de peroxidação lipídica. O ácido ferúlico também demonstrou ser um potente absorvedor de fótons UV.⁴⁻⁶ Em 2004, um estudo com 10 voluntários humanos demonstrou que a presença do *Polypodium leucotomos* era capaz de diminuir a depleção das células de Langerhans. A sua ação na inibição da fotoisomerização do ácido urocânico também foi avaliada, demonstrando a ação imunomoduladora.⁸⁻⁹ O *Polypodium leucotomos* reduz a inflamação, previne a imunossupressão, ativa o fator de supressão tumoral p53 e inibe a expressão da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) induzida por UV.¹⁰ A capacidade de inibir a formação de sunburn cells e a formação dos dímeros de timina demonstrou o potencial de proteção ao DNA exercido pelo *Polypodium leucotomos*. Um estudo feito com cultura de fibroblastos e queratinócitos sugeriu que o *Polypodium leucotomos* teria um efeito protetor também sobre os fibroblastos.¹¹ Previne danos no DNA induzidos por UV e ROS, com inibição de AP1 e NF-κB e proteção de sistemas de enzimas antioxidantes naturais, deleções comuns de danos no DNA mitocondrial induzidos por UVA e a expressão de MMP-1 induzida por luz visível e radiação infravermelha.¹

O Pycnogenol® é um extrato vegetal, fonte de flavonoides, extraído da casca do pinheiro marítimo francês *Pinus pinaster*. Despertou a atenção pela sua potente ação antioxidante, sendo demonstrada sua capacidade de modular a melanogênese, o eritema UV induzido e a expressão do fator nuclear κB (NF-κB, do inglês, fator nuclear kappa B).¹² O uso terapêutico desse ativo iniciou-se no século XVI, quando infusões com a casca do *Pinus pinaster* eram utilizadas para tratar o escorbuto. Foram identificados fitoextratos com ação antioxidante, estimulando o desenvolvimento de técnicas de extração, cujas padronização e validação resultaram no extrato patenteado como Pycnogenol®. O aprimoramento das técnicas permitiu a obtenção de extratos com ainda maior atividade antioxidante, sendo a avaliação por cromatografia capaz de identificar seus principais componentes farmacológicos.¹³ O Pycnogenol® é uma complexa mistura de flavonoides que contém 72,5% de polifenóis, incluindo procianidina B1 (5%), catequinas (2,98%), epicatequinas (0,23%) e cerca de 60% de proantocianidinas oligoméricas.^{12,14-17}

Vários artigos vêm demonstrando resultados positivos e animadores sugerindo a utilização do Pycnogenol® em diferentes indicações, especialmente naquelas relacionadas ao envelhecimento saudável. Na pele, além dos estudos envolvendo a sua ação antioxidante, evidências demonstram que a sua suplementação promove fotoproteção, melhora da hiperpigmentação e da barreira cutânea, além da homeostasia da matriz extracelular.¹⁸⁻¹⁹ Possíveis efeitos no envelhecimento têm sido sugeridos pela proteção contra os danos UV induzidos e pela inibição de metaloproteinases 1 (MMP-1), metaloproteinases 2 (MMP-2) e metaloproteinases 9 (MMP-9).¹² Ni et al. (2002) investigaram a eficácia do Pycnogenol® no tratamento do melasma e foram os primeiros a demonstrar que a substância poderia reduzir a pigmentação cutânea.²⁰ Os resultados de um recente estudo in vivo demonstraram evidências moleculares de que a ingestão oral de Pycnogenol® seria capaz de infrarregular a expressão de genes envolvidos na síntese de melanina.¹⁹

Ayres et al. (2015) avaliaram a atividade clareadora do Pycnogenol® em modelo experimental ex vivo após exposição à radiação ultravioleta A (UVA) e B (UVB), infravermelha-A (IVA), luz visível (LV) e associação UVA/UVB/IVA/LV (ASS). Fragmentos de pele humana obtidos de cirurgia plástica eletiva foram tratados com Pycnogenol® e posteriormente submetidos às radiações descritas, sendo realizada avaliação histológica da pigmentação melânica pela técnica de Fontana-Masson. Nos fragmentos-controle que não haviam sido tratados com Pycnogenol®, houve aumento na deposição de melanina em todos os grupos irradiados. Entretanto, nos fragmentos previamente incubados com o Pycnogenol®, observou-se redução na deposição do pigmento após todas as irradiações. Foi, assim, demonstrada a redução na deposição de melanina em pele ex vivo tratada com Pycnogenol®, após irradiação com ultravioleta A e B, infravermelha-A e luz visível, sugerindo a sua atividade antimelanogênica.²¹

Em 2021, Zhao et al. publicaram um estudo clínico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com intervenção

por crossover, avaliando a ação do Pycnogenol® oral em uma população chinesa de trabalhadores expostos à poluição urbana do ar e às mudanças climáticas sazonais. Os autores observaram uma melhora na pigmentação cutânea durante o outono, período em que ainda existe um alto índice de radiação ultravioleta associado à alta carga de poluição do ar. Nesse contexto, discute-se a ação da poluição como fator agravante da hiperpigmentação cutânea.²²

Recentemente, estudo realizado por Ayres et al. (2022) avaliou a atividade clareadora do Pycnogenol® em culturas de melanócitos humanos, quantificando a síntese de melanina, tirosinase, endotelina-1 e PPAR, sob a ação da radiação ultravioleta A (UVA) e B (UVB), infravermelha-A (IVA), luz visível (LV) e associação de todas as radiações (ASS). Melanócitos humanos foram semeados e incubados com uma solução de extrato seco de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) e, após determinação das concentrações não citotóxicas, foram expostos às radiações isoladas UVA/UVB, IVA e LV bem como à associação das radiações. Posteriormente, foi realizada a quantificação da concentração de melanina, da atividade da tirosinase e dos mediadores endotelina-1 e PPAR. Os resultados indicam que o Pycnogenol®, em comparação ao controle sem o extrato, promoveu uma redução na síntese de melanina em 7,66; 5,14 e 4,05% quando as culturas foram expostas às radiações UVA/UVB, IVA e ASS, respectivamente. Em relação à atividade da enzima tirosinase, o Pycnogenol®, em comparação ao controle sem o extrato, promoveu uma redução de aproximadamente 66,5% na atividade enzimática e apresentou reduções na síntese da endotelina-1 em até 56,47; 59,33; 58,00 e 73,03% quando as culturas foram expostas às radiações UVA/UVB, IVA, LV e ASS, respectivamente. A síntese de PPAR foi reduzida para 38,41; 26,39; 19,51 e 56,44% quando comparada aos controles não incubados, submetidos às radiações UVA/UVB, IVA, LV e ASS, respectivamente. Os autores concluíram que o Pycnogenol® reduz a produção de pigmentação melânica ao regular a síntese de tirosinase bem como reduz a síntese dos mediadores endotelina-1 e PPAR, que possivelmente estão envolvidos nesse processo.²³

Os resultados obtidos demonstram evidências dos benefícios do uso do *Polypodium leucotomos* e do *Pinus pinaster* em diferentes indicações; entretanto, a grande maioria dos estudos realizados utiliza os extratos patenteados e comercialmente dis-

poníveis (Fernblock® e Pycnogenol®). Por outro lado, produtos manipulados tornam-se cada vez mais comuns, sendo o Brasil o maior mercado em nível mundial, segundo dados da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG). Contudo, apesar desse crescimento expressivo, não há regulamentações com o mesmo rigor e exigências de boas práticas de manipulação tal qual para medicamentos industrializados. A consequência disso são erros de manipulação e falsificações, que podem levar a doses incorretas nas preparações e, por conseguinte, a graves consequências para a saúde do paciente.²⁴⁻²⁵

Desta forma, para que possamos avaliar a possibilidade de utilização com eficácia e segurança dos diversos produtos oferecidos no mercado, torna-se necessária a demonstração da atividade dos seus marcadores farmacologicamente ativos.

O presente estudo foi realizado a fim de avaliar a presença e concentração de marcadores farmacológicos bioativos em produtos comerciais e disponíveis para manipulação contendo extratos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster* conforme descrito a seguir.

METODOLOGIA

Amostras de 250mg de extrato de *Polypodium leucotomos* (Helioral® FARMOQUÍMICA SA, composto pelo extrato padronizado Fernblock®, e seis produtos disponíveis para manipulação) foram coletadas para avaliar a quantidade dos ativos 3,4-di-hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido cumárico e ácido ferúlico. Da mesma forma, amostras de extrato de *Pinus pinaster* (Flebon®, FARMOQUÍMICA SA, composto pelo extrato padronizado Pycnogenol®, e seis produtos disponíveis para manipulação) foram avaliadas para detecção das quantidades dos ativos 3,4-di-hidroxibenzoico, catequina, ácido cafeico, taxofolina e ácido ferúlico. Os estudos foram conduzidos na Chemyunion, Sorocaba (SP), Brasil.

Os produtos foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em um equipamento Agilent modelo 1200 composto por desgaseificador a vácuo, bomba binária, amostrador automático, compartimento termostatizado para coluna e detector de arranjo de diodos. A identificação dos picos foi feita pelo tempo de retenção e utilizando-se os padrões descritos na tabela 1.

Tabela 1: Padrões utilizados com respectivos lotes, fornecedores e validade

Padrão	Lote	Fornecedor	Validade
3,4-di-hidroxibenzoico	BCBR5849V BCBW5738	Sigma	20/01/2019
Ácido vanílico	BCBT1791	Sigma	10/11/2022
Ácido cafeico	SLBW6830	Sigma	08/01/2024
Ácido p-cumárico	BCBV5232	Sigma	19/07/2023
Ácido ferúlico	STBH3067	Sigma	16/11/2023
Catequina	WXBC6250V	Sigma	30/11/2021
Taxofolina	BCBQ3955V	Sigma	07/07/2021

TABELA 2: Resultados da análise dos sete produtos coletados contendo 250mg de *Polypodium leucotomos*

Material	3,4-di-hidroxibenzoico (ppm)	Ácido vanílico (ppm)	Ácido cafeico (ppm)	Ácido p-cumárico (ppm)	Ácido ferúlico (ppm)
Produto 1 (Helioral®)	74,6	32,8	41,8	48,7	22,5
Produto 2	457,0	13,9	40,3	20,8	Não detectado
Produto 3	21,3	Não detectado	Não detectado	Não detectado	15,5
Produto 4	136,5	Não detectado	54,4	2,8	Não detectado
Produto 5	202,1	18,3	46,5	3,4	Não detectado
Produto 6	337,6	152,9	Não detectado	16,2	59,8
Produto 7	18,7	Não detectado	Não detectado	Não detectado	16,2

TABELA 3: Resultados da análise dos sete produtos coletados contendo 50mg de extrato de *Pinus pinaster*

Material	3,4-di-hidroxi-benzoico (ppm)	Catequina (ppm)	Ácido cafeico (ppm)	Ácido ferúlico (ppm)	Taxofolina (ppm)
Produto 1 (Flebon®)	351,4	3029,0	490,5	608,0	3365,0
Produto 2	Não detectado	804,2	Não detectado	1958,7	941,9
Produto 3	155,8	1070,0	Não detectado	Não detectado	Não detectado
Produto 4	Não detectado	351,0	Não detectado	Não detectado	Não detectado
Produto 5	Não detectado	634,7	Não detectado	Não detectado	413,7
Produto 6	Não detectado	606,6	Não detectado	Não detectado	Não detectado
Produto 7	Não detectado	509,4	Não detectado	Não detectado	315,9

RESULTADOS

Foram analisados sete produtos contendo 250mg de *Polypodium leucotomos*, sendo o produto 1 o Helioral®, composto pelo extrato padronizado Fernblock®, disponível comercialmente em diversos países do mundo e outros seis produtos provenientes de diferentes farmácias de manipulação. Os resultados da análise encontram-se listados na tabela 2.

Semelhantemente, também foram analisados sete produtos contendo 50mg de extrato de *Pinus pinaster*, sendo o produto 1 o Flebon®, composto pelo extrato padronizado Pycnogenol®, disponível comercialmente no Brasil, e outros seis produtos provenientes de diferentes farmácias de manipulação. Os resultados da análise encontram-se listados na tabela 3.

DISCUSSÃO

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários presentes nas plantas. Na dieta humana, os polifenóis são os antioxidantes mais abundantes e estão presentes em bebidas e alimentos de origem botânica. Além disso, eles têm muitos efeitos benéficos na saúde humana, incluindo atividade antioxidante, modulação da expressão gênica e inibição da carcinogênese.²⁶ A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) identificou que o *Polypodium leucotomos* contém em sua composição química

vários compostos fenólicos que foram separados de acordo com seu tempo de retenção. Os mais abundantes foram os ácidos fenólicos (ácido cinâmico), especificamente os ácidos 3-metoxi-4-hidroxicinâmico (ferúlico), ácido 4-hidroxicinâmico (p-cumárico), ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (cafeico), 3-metoxi-4-ácido hidroxibenzoico (vanílico), ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (cafeico) e ácido 3-cafeoilquínico (clorogênico).²⁷

Os mecanismos de ação e benefícios dos extratos de *Polypodium leucotomos* e *Pinus pinaster* já estão amplamente documentados na literatura. Entretanto, a grande maioria dos estudos publicados utiliza o extrato patenteado Fernblock® e Pycnogenol®, embora muitas vezes o uso dos nomes de marcas seja restrito para não criar vieses ou mesmo promoção de determinado produto. Assim, produtos genéricos utilizam a mesma nomenclatura, gerando confusão ao consumidor – que nem sempre entende possíveis diferenças entre as apresentações oferecidas.²⁸ Esse estudo ilustra as diferentes concentrações dos marcadores bioativos entre produtos industrializados, com padronização nos meios de extração, e produtos oferecidos em farmácias de manipulação para prescrição. Deve-se enfatizar que os marcadores são importantes preditores para controle de qualidade de produtos oriundos de extratos botânicos, de forma a garantir a ação terapêutica e segurança dos mesmos.²⁹

De acordo com os testes realizados nas amostras contendo *Polypodium leucotomos*, descritos na tabela 2, podemos perceber que:

- Com relação ao conteúdo de 3,4-di-hidroxibenzoico, o produto 2 foi o que mais apresentou o ativo com 457,0ppm, enquanto o produto 7 apresentou o menor valor com 18,7ppm.

- Com relação ao conteúdo de ácido vanílico, o produto 6 foi o que mais apresentou o ativo com 152,9ppm, enquanto o produto 2 apresentou o menor valor com 13,9ppm. Nos produtos 3, 4 e 7 não foi detectada a presença deste ativo.

- Com relação ao conteúdo de ácido cafeico, o produto 4 foi o que mais apresentou o ativo, com 54,4ppm, enquanto o produto 2 apresentou o menor valor com 40,3ppm. Nos produtos 3, 6 e 7 não foi detectada a presença deste ativo.

- Com relação ao conteúdo de ácido cumárico, o produto 1 (Helioral® – FARMOQUÍMICA SA) foi o que mais apresentou o ativo com 48,7ppm, enquanto o produto 4 apresentou o menor valor com 2,8ppm. Nos produtos 3 e 7 não foi detectada a presença deste ativo.

- Com relação ao conteúdo de ácido ferúlico, o produto 6 foi o que mais apresentou o ativo, com 59,8ppm, enquanto o produto 3 apresentou o menor valor, com 15,5ppm. Nos produtos 2, 4 e 5 não foi detectada a presença deste ativo.

- Podemos observar que o único produto que apresentou todos os ativos, característicos do extrato de *Polypodium leucotomos*, foi o produto 1 (Helioral® – FQM).

- De forma semelhante, os resultados obtidos nos testes realizados nas amostras contendo *Pinus pinaster*, descritos na tabela 3, permitem perceber que:

- Com relação ao conteúdo de 3,4-di-hidroxibenzoico, o produto 1 (Flebon®) foi o que mais apresentou o ativo, com 351,4ppm, enquanto o produto 3 apresentou o menor valor, com 155,8ppm. Nos demais produtos – 2, 4, 5, 6 e 7 –, o ativo não foi detectado.

- Com relação ao conteúdo de catequina, o produto 1 (Flebon®) foi o que mais apresentou o ativo, com

3029,0ppm, enquanto o produto 4 apresentou o menor valor, com 351,0ppm. Com relação ao conteúdo de ácido cafeico, o produto 1 (Flebon®) foi o único que apresentou o ativo, com 490,5ppm, enquanto nos demais produtos não foi detectada a presença deste ativo.

- Com relação ao conteúdo de ácido ferúlico, o produto 2 foi o que mais apresentou o ativo, com 1958,7ppm, enquanto o produto 1 (Flebon®) apresentou um menor valor, com 608,0ppm. Nos produtos 3, 4, 5, 6, e 7 não foi detectada a presença deste ativo.

- Com relação ao conteúdo de taxofolina, o produto 1 (Flebon®) foi o que mais apresentou o ativo, com 3365,0ppm, enquanto o produto 7 apresentou o menor valor, com 315,9ppm. Nos produtos 3, 4 e 6 não foi detectada a presença deste ativo.

- Podemos observar que o único produto que apresentou todos os ativos, característicos do Pycnogenol®, foi o produto 1 (Flebon®).

CONCLUSÃO

Polypodium leucotomos e *Pinus pinaster* estão disponíveis como fitoterápicos orais e vêm demonstrando propriedades antioxidantes e fotoprotetoras com benefícios adjuvantes para o cuidado da pele. No entanto, faltam dados relacionados ao conteúdo quantitativo e qualitativo de polifenóis na maioria das formulações oferecidas. O estudo apresentado demonstrou que somente o produto Helioral® apresentou todos os ativos característicos dos extratos padronizados e patenteados de *Polypodium leucotomos*. De forma semelhante, foi demonstrado que somente o produto Flebon® apresentou todos os ativos descritos na literatura contidos no Pycnogenol®, fato esse corroborado pelo grande número de estudos publicados que evidenciam a efetividade e segurança de ambos os extratos e ratificam a importância do controle de qualidade e das regulamentações dos produtos existentes no mercado. ●

REFERÊNCIAS:

1. 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.
2. Działo M, Mierziak J, Korzun U, Preisner M, Szopa J, Kulma A. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):160.
3. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(14):1818-92.
4. 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.
5. 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.

6. Gonzalez S, Gilaberte Y, Philips N, Juarranz A. Fernblock, a nutraceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. *Int J Mol Sci*. 2011;12(12):8466-75.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol*. 2011;133(2):261-77.
13. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2010;81(7):724-36.
14. Ohkita M, Kiso Y, Matsumura Y. Pharmacology in health foods: improvement of vascular endothelial function by French maritime pine bark extract (Flavangenol). *J Pharmacol Sci*. 2011;115(4):461-5.
15. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002;40(4):158-68.
16. Shimada T, Tokuhara D, Tsubata M, Kamiya T, Kamiya-Sameshima M, Nagamine R, et al. Flavangenol (pine bark extract) and its major component procyanidin B1 enhance fatty acid oxidation in fat-loaded models. *Eur J Pharmacol*. 2012;677(1-3):147-53.
17. Yoshida A, Yoshino F, Tsubata M, Ikeguchi M, Nakamura T, Lee MC. Direct assessment by electron spin resonance spectroscopy of the antioxidant effects of French maritime pine bark extract in the maxillofacial region of hairless mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;49(2):79-86.
18. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. French maritime pine bark extract (Pycnogenol®) effects on human skin: clinical and molecular evidence. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(1):13-7.
19. Marini A, Grether-Beck S, Jaenicke T, Weber M, Burki C, Formann P, et al. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(2):86-92.
20. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res*. 2002;16(6):567-71.
21. Ayres EL, Costa A, Eberlin S, Clerici SP. Ex vivo study for evaluating the whitening activity of Pycnogenol® after exposure to ultraviolet and infrared radiations, and visible lights. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(4):303-7.
22. Zhao H, Wu J, Wang N, Grether-Beck S, Krutmann J, Wei L. Oral Pycnogenol® intake benefits the skin in urban chinese outdoor workers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, and crossover intervention study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(3):135-45.
23. Ayres EL, Silva JS, Eberlin S, Facchini G, Vasconcellos C, Costa A. In vitro effect of pine bark extract on melanin synthesis, tyrosinase activity, production of endothelin-1, and PPAR in cultured melanocytes exposed to ultraviolet, infrared, and visible light radiation. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(3):1234-42.
24. Farias FF, Yano HM, Yudice EDC, Guilherme MP, Martins VAP, Trujillo LM, et al. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. *Vigil Sanit Debate*. 2018;6(3):22-7.
25. Farias FF, Hilinski EG, Martins VAP, Vieira EA, Trujillo LM. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. *Infarma*. 2020;32(2):128-36.
26. Williamson G, Carughi A. Polyphenol content and health benefits of raisins. *Nutr Res*. 2010;30(8):511-9.
27. 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.
28. Del Rosso JQ. *Polypodium Leucotomos* Extract (PLE): new study gives evidence-based insight into "Ain't Nothing Like the Real Thing". *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(8):45-6.
29. Toledo ACO, Hirata LL, Buffon MCM, Miguel M. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Lecta-USF*. 2003;21(1-2):7-13.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Eloisa Leis Ayres  ORCID 0000-0003-0533-4950

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Nathalia Terumi Kawakami  ORCID 0000-0002-2458-7534

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Fernanda Calvente Bayan  ORCID 0000-0002-2455-939X

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa.