

Benefícios do uso de um composto contendo extrato de polypodium leucotomos na redução da pigmentação e do eritema decorrentes da radiação ultravioleta

The benefits of using a compound containing Polypodium leucotomos extract for reducing erythema and pigmentation resulting from ultraviolet radiation

Autores:

Sérgio Schalka¹
 Maria Alejandra Vitale-Villarejo²
 Christiane Monteiro Agelune³
 Patrícia Camarano Pinto Bombarda⁴

¹ Diretor clínico do Medicin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

² Diretora médica do Departamento de Inovação do Medicin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil, e médica de marketing do Industrial Pharmaceutical Company (IFC Group), Espanha.

³ Biomédica. Gerente de pesquisa clínica do Medicin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Farmacêutica bioquímica, gerente de pesquisa clínica do Medicin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Sérgio Schalka
 Av. Carlos de Moraes Barros, 304 – Campesina
 06023-000 – Osasco - SP
 Email: schalka@terra.com.br

Data de recebimento: 05/11/2014

Data de aprovação: 17/12/2014

Trabalho realizado no Medicin Instituto da Pele – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: O estudo recebeu suporte financeiro da Melora do Brasil para sua realização

Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: A radiação solar é capaz de produzir eritema e pigmentação na pele, interferindo em dermatoses pigmentares como o melasma. A fotoproteção é essencial no tratamento ou prevenção da hiperpigmentação. A utilização do extrato de Polypodium leucotomos demonstrou ser efetiva na redução dos danos decorrentes da radiação solar, através de mecanismos antioxidantes e imunomoduladores.

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso de extrato de Polypodium leucotomos na redução do eritema e pigmentação após exposição à radiação solar.

Métodos: 20 voluntários foram expostos à radiação UVB e UVA, através do uso de simulador solar. A leitura da dose pigmentária mínima e da dose eritematosa mínima foram realizadas após duas e 24 horas da exposição, respectivamente. Após o uso durante sete, 14 e 28 dias do extrato de Polypodium leucotomos (1000mg ao dia), novas determinações da dose pigmentária mínima e dose eritematosa mínima foram realizadas.

Resultados: Observou-se aumento das médias da dose pigmentária mínima e dose eritematosa mínima em todas as visitas, com significância estatística ($p < 0,05$) após 28 dias para a dose pigmentária mínima e após 14 e 28 dias para a dose eritematosa mínima.

Conclusões: O uso continuado de um composto contendo extrato de Polypodium leucotomos foi eficaz no aumento da resistência individual à pigmentação e eritema decorrente da radiação UV, podendo cooperar no tratamento de transtornos pigmentares da pele, como o melasma.

Palavras-chave: raios ultravioleta; queimadura solar; pigmentação da pele; substâncias protetoras.

ABSTRACT

Introduction: Solar radiation can produce erythema and pigmentation in the skin, interfering with pigmentary dermatoses such as melasma. Photoprotection is essential in the treatment or prevention of hyperpigmentation. The use of Polypodium leucotomos extract was effective in reducing the damage resulting from solar radiation, through antioxidant and immunomodulatory mechanisms.

Objective: To evaluate the efficacy of Polypodium leucotomos extract in reducing the erythema and pigmentation following exposure to solar radiation.

Methods: Twenty volunteers were exposed to UVB and UVA radiation emitted by a solar simulator. The reading of the minimum pigmentary and erythema doses were performed after two and 24 hours of exposure, respectively. After seven, 14 and 28 days use of Polypodium leucotomos extract (1,000 mg daily), the minimum pigmentary erythema doses were re-assessed.

Results: There was an increase in mean values for the minimum pigmentary and erythema doses in all visits, with a statistical significance of ($p < 0.05$) after 28 days for the minimum pigmentary dose and after 14 and 28 days for the minimum erythema dose.

Conclusions: The continued use of a compound containing Polypodium leucotomos extract was effective in increasing individual resistance to pigmentation and erythema resulting from UV radiation, meaning it can contribute to the treatment of skin pigmentation disorders such as melasma.

Keywords: chemexfoliation; antioxidants; cosmetics; efficacy; shikimic acid.

INTRODUÇÃO

Com a exposição à radiação ultravioleta, de forma mais intensa ou prolongada, o tecido cutâneo irá manifestar, em maior ou menor intensidade dependendo da susceptibilidade individual,¹ quadro clínico representado por eritema e pigmentação, conforme se pode ver na tabela 1.

O eritema, ou queimadura solar, é mais manifesto nos indivíduos de pele clara, inicia-se após período de duas a quatro horas da exposição ao sol e tem sua maior intensidade ao redor de 24 horas após. Seu aparecimento decorre da vasodilatação e subsequente migração de leucócitos polimorfonucleares, caracterizando reação inflamatória aguda. A radiação UVB é a principal determinante do aparecimento do eritema.¹

A pigmentação solar pode ser imediata, persistente ou tardia. As pigmentações imediata e persistente são decorrentes da ação da radiação UVA. Decorrentes da foto-oxidação da melanina pré-formada e transferência da melanina dos melanócitos aos queratinócitos, são mais evidentes nos indivíduos de pele mais morena, iniciam-se alguns minutos após exposição solar, atingem o máximo em duas horas e regridem ao redor de 72 horas após seu final.

Já a pigmentação tardia decorre do aumento da produção de melanina pela ação das radiações UVB e UVA e também acomete os indivíduos de pele mais morena ou escura. Seu aparecimento se inicia três dias após a exposição ao sol e pode durar meses.

A capacidade de responder à radiação solar, através da pigmentação da pele (bronzeados) ou pela produção de eritema (queimadura) é determinada geneticamente pelas características étnicas dos indivíduos.²

Indivíduos de pele mais clara responderão predominantemente com queimadura, ao passo que indivíduos de pele mais escura apresentarão maior intensidade de pigmentação do que eritema.¹

Para a quantificação da susceptibilidade individual ao eritema e/ou pigmentação, podemos utilizar medidas visuais como a dose eritematosa mínima (DEM) e a dose pigmentária mínima (DPM).

A DEM pode ser definida como a menor quantidade de energia eritematogênica efetiva, suficiente para produzir a primeira reação perceptível de eritema com bordas claramente definidas.³ Para sua determinação, o indivíduo deve ser exposto a doses crescentes de radiação ultravioleta (através de equipamento denominado simulador solar, cujo espectro de radiação é semelhante ao do sol). Após 24 horas é feita a leitura do eritema e da DEM.³

De forma semelhante, Moyal e colaboradores^{4,5} descreveram a DPM como sendo a menor dose de UVA necessária para a produção de área de pigmentação persistente. O indivíduo deve ser exposto ao simulador solar somente com radiação UVA, e, após 2 horas, é feita a leitura da DPM.

Quanto maior a DEM ou DPM, maior a resistência de um indivíduo à produção de eritema ou pigmentação, respectivamente.

A prevenção do eritema é desejada pelos indivíduos expostos agudamente ao sol, pelo seu evidente desconforto, quando em atividades de lazer ou trabalho. Foi à procura dessa solução que os primeiros protetores solares foram desenvolvidos no início do século passado.

Por outro lado, a prevenção da pigmentação é particularmente relevante para indivíduos predispostos ao desenvolvimento de dermatoses pigmentares como o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória. Nessa situação, também se recomenda o uso de protetores solares tópicos, especificamente aqueles que apresentem proteção contra UVA.

Além dos protetores solares tópicos, mais recentemente alguns agentes de uso oral com ação fotoprotetora foram desenvolvidos, com a proposta de interferir nos mecanismos moleculares e celulares relacionados ao desenvolvimento do dano actínico agudo e crônico.

Entre esses agentes, o extrato de *Polypodium leucotomos* (EPL), rico em derivados fenólicos, apresenta extensa bibliografia demonstrando seus benefícios como agente fotoimunomodulador e reduzindo o dano actínico agudo e crônico.⁶

A ação do extrato aquoso das folhas de *Polypodium leucotomos* está intrinsecamente relacionada a sua atividade antioxidante e anti-inflamatória, reduzindo a resposta eritematogênica desencadeada pela radiação solar e a reação fototóxica desencadeada pelo uso de psoralenos associados à exposição a equipamentos emissores de radiação UVA.⁷

Além disso, há evidências de que o uso sistêmico do EPL é capaz de evitar a depleção das células epidérmicas apresentadoras de antígenos (células de Langerhans).⁷

A combinação desses efeitos demonstrou a capacidade fotoprotetora do extrato na prevenção da resposta eritematogênica e fototóxica da radiação solar.

Estudo realizado por González e colaboradores⁸ foi considerado marco no estabelecimento dos mecanismos de ação desse fitoextrato. Os autores avaliaram um grupo de 21 voluntários, que receberam EPL tópico ou oral e que foram expostos a doses

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS EFEITOS AGUDOS DA RADIAÇÃO SOLAR

	Eritema (queimadura solar)	Pigmentação imediata + persistente	Pigmentação tardia
Comprimento de onda responsável	UVB	UVA	UVB + UVA
Indivíduos mais acometidos	Fototipos menores* (I a III)	Fototipos maiores* (III a VI)	Fototipos maiores* (III a VI)
Mecanismo etiopatogênico	Reação inflamatória aguda	Foto-oxidação da melanina pré-formada	Aumento da produção de melanina
Início	2 a 4 horas	Minutos	A partir de 72 horas
Pico	24 horas	2 horas	
Duração	48 horas	72 horas	De dias a semanas

*Classificação de fototipos segundo Fitzpatrick²

variáveis de radiação solar natural, com ou sem a ingestão de psoralenos para o desencadeamento de reação fototóxica. Doze pacientes foram tratados com EPL por via oral, dos quais quatro receberam psoralenos, e oito não. Os resultados demonstraram que a utilização do EPL tópico e sistêmico promoveu, em seus respectivos grupos, aumento estatisticamente significativo na DEM e DPM, no grupo não sensibilizado e aumento significativo na dose fototóxica mínima (DFM), no grupo fotossensibilizado.

Posteriormente outros estudos publicados^{9,10} demonstraram que o uso de EPL oral em doses variadas e de forma aguda, algumas horas antes da exposição à radiação UV, foi capaz de elevar a DEM, aumentando a resistência individual dos voluntários ao eritema induzido por UV.

Além disso, a ação do EPL no tratamento de dermatoses pigmentárias, como o melasma, tem sido proposta, através de mecanismos antioxidantes (lembrando que a pigmentação é decorrente de um processo foto-oxidativo da melanina) e mecanismos anti-inflamatórios.

Dois trabalhos^{11,12} demonstraram que pacientes portadores de melasma apresentaram melhora clínica e colorimétrica das lesões com o uso continuado de EPL após 12 semanas de tratamento.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Avaliar, através da determinação da DPM, a eficácia do uso continuado de uma formulação contendo extrato de *Polypodium leucotomos* na redução da pigmentação.

Objetivos secundários: Avaliar, através da determinação da DEM, a eficácia do uso continuado de uma formulação contendo extrato de *Polypodium leucotomos* na redução do eritema solar.

Avaliar a tolerabilidade do produto em uso continuado

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de estudo clínico, aberto, unicêntrico, com avaliações clínicas.

População estudada

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no período de junho a agosto de 2013, foram inicialmente recrutados e incluídos 20 voluntários, do sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos, fototipos II e III, sem nenhuma patologia cutânea em atividade e sem uso de medicação sistêmica continuada. Todos os voluntários expressaram sua vontade em participar do estudo por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de ser submetidos a quaisquer procedimentos previstos pelo protocolo clínico.

Para garantir a elegibilidade dos voluntários, além das características populacionais, eles não poderiam atender a nenhum dos seguintes critérios: gestação ou potencial risco de engravidar, lactação, uso de medicamentos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores tópicos ou sistêmicos, anti-histamínicos até 15 dias antes do início do estudo, antecedentes atópicos ou

alérgicos, patologias cutâneas ativas (local e/ou disseminadas) que pudessem interferir nos resultados do estudo, patologias que causassem supressão da imunidade, exposição solar intensa até 15 dias antes de sua inclusão e outras condições consideradas pelo investigador como razoáveis para desqualificação do voluntário.

Procedimentos metodológicos

Após avaliação clínica inicial, para verificação dos critérios de elegibilidade, cada voluntário foi encaminhado para a demarcação das áreas-teste e posterior irradiação. Uma das áreas demarcadas recebeu a irradiação por UVA, e a outra, irradiação por UVB.

Nas áreas irradiadas, foram realizadas exposições à radiação UV em seis subsítios (seis portas) com 50cm² cada, com doses progressivas, emitidas pelo simulador solar.

Para a área irradiada com UVA, essas doses foram predefinidas através do detector de irradiação UVA, sendo cada dose 25% superior à anterior, em progressão geométrica, e a série de seis doses de radiação UVA deveria abranger o espectro de oito a 25J/cm².

Já para a área irradiada com UVB, as doses foram predefinidas através do detector de irradiação UVB, sendo cada dose 12% superior a anterior, em progressão geométrica.

Terminada a exposição, cada voluntário aguardava ainda 15 minutos para observação de eventuais reações imediatas à radiação ultravioleta, tais como bronzeamento, eritema reflexo e erupção vesicante. Eventuais reações foram devidamente anotadas no prontuário.

Após duas e 24 horas da irradiação foram realizadas as leituras das áreas irradiadas com UVA para determinação da DPM e com UVB para determinação da DEM.

Os valores da DPM são expressos em joules por centímetro quadrado (J/cm²).

A DEM, definida como a quantidade de energia radiante necessária para produzir a primeira reação eritematosa perceptível com bordas claramente definidas observadas entre 16 e 24 horas após a exposição à radiação ultravioleta, tem seus valores expressos em milijoules por centímetro quadrado (mJ/cm²).

Após a determinação da DPM e da DEM pré-tratamentos, os voluntários foram liberados para início do tratamento.

Durante período de 28 dias fizeram uso do composto contendo EPL (Fernblock[®], Melora, São Paulo, Brasil), na dose diária de quatro cápsulas de 250mg cada (1000mg ao dia), sendo duas para ingestão às nove horas e duas às 13 horas.

Após sete, 14 e 28 dias de uso da medicação, os voluntários retornaram ao centro de estudos para novas determinações de DPM e DEM.

Nos dias da execução das exposições intermediárias (D7 e D14), os voluntários compareceram ao centro e receberam as doses de UVA e UVB antes da primeira ingestão do dia, garantindo que a última ingestão do complexo fosse pelo menos 19 horas antes da exposição à RUV.

Esses procedimentos foram repetidos em novas áreas do dorso.

Os resultados foram tabulados, e a análise estatística foi realizada, utilizando-se o teste t de Student para amostras pareadas.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 20 voluntários, que o finalizaram, não tendo nenhum apresentado quadro caracterizado por evento adverso grave; um, entretanto, manifestou evento adverso com quadro de cólicas abdominais leves, que regrediram espontaneamente e não motivaram a retirada precoce do estudo.

EVOLUÇÃO DA DPM NAS DIFERENTES VISITAS

O gráfico 1 demonstra a variação percentual entre as médias da DPM nos tempos experimentais D-0, D07, D14 e D28 dias.

A partir do gráfico 1, podemos observar que o produto investigado proporcionou aumento estatisticamente significativo ($p=0,021$) nos valores da DPM após 28 dias de uso contínuo, sugerindo ação preventiva ao fotodano pelo UVA, em particular ação preventiva na produção de pigmentação solar persistente.

A variação percentual mostra ganho de até 17,41% na DPM, ou seja, aumento na resistência individual à produção de pigmentação.

EVOLUÇÃO DA DEM NAS DIFERENTES VISITAS

O gráfico 2 demonstra a variação percentual entre as médias da DEM nos tempos experimentais D1, D08, D15 e D29 dias.

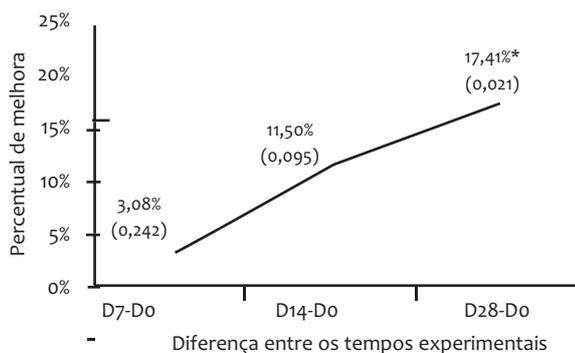


GRÁFICO 1: Percentual de variação da dose pigmentar mínima nos diferentes tempos experimentais em relação ao tempo inicial (valor de p) * significância estatística ($p<0,05$)

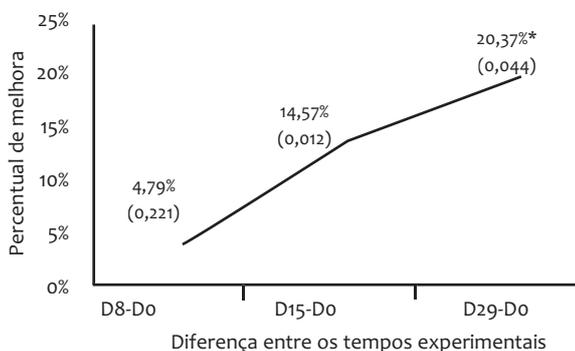


GRÁFICO 2: Percentual de variação da dose eritematosa mínima nos diferentes tempos experimentais em relação ao tempo inicial (valor de p) * significância estatística ($p<0,05$).

A partir do gráfico 2, podemos observar que a droga investigada proporcionou aumento estatisticamente significativo, após 15 dias ($p=0,012$) e 29 dias ($p=0,044$) de uso contínuo, nos valores da DEM, demonstrando assim a ação preventiva ao fotodano pelo UVB, particularmente na prevenção do eritema solar.

A variação percentual mostra ganho de até 20,37% na DEM, ou seja, aumento na resistência individual à produção de eritema solar.

DISCUSSÃO

A fotoproteção pode ser conceituada como um conjunto de medidas para reduzir ou minimizar os efeitos deletérios da radiação solar na pele.

Desses efeitos deletérios, o desenvolvimento da queimadura solar e da pigmentação é o de aparecimento mais agudo e que configura, habitualmente, a principal motivação para o estabelecimento das medidas de fotoproteção.^{1,4,5}

Das dermatoses pigmentárias, a melasma é a mais habitual, constituindo frequente queixa no consultório dermatológico e uma das principais motivações para a prescrição de medidas fotoprotetoras pelo dermatologista.

Sabemos que a pigmentação imediata e persistente decorre da foto-oxidação da melanina pré-formada, sendo, portanto, um fenômeno oxidativo desencadeado pela radiação UVA e luz visível e que tem intrínseca correlação com a etiopatogenia do melasma.¹

Assim, é desejável a introdução de novos ativos fotoprotetores orais, capazes de, através de ação antioxidante e imunomoduladora, produzir redução do processo de pigmentação decorrente de UV.

O EPD demonstrou, em experimentos laboratoriais, capacidade antioxidante e imunomoduladora bastante expressiva.⁶ Além disso, estudos clínicos prévios indicaram que o uso agudo de EPL pode produzir aumento da DEM, evidenciando claro efeito fotoprotetor.⁷⁻¹⁰

Mais recentemente, dois estudos clínicos com pacientes portadores de melasma indicaram que o uso continuado de EPL pode produzir redução clínica e colorimétrica das lesões, atestando efetividade como opção terapêutica no tratamento dessa patologia.^{11,12}

Não havia sido publicado, até o presente momento, estudo que avaliasse a ação do uso continuado do EPL na prevenção da pigmentação solar, ou seja, no aumento da DPM, sendo esse modelo experimental largamente utilizado em fotobiologia para a demonstração da eficácia fotoprotetora de filtros solares na proteção contra a radiação UVA. Não existem também relatos de estudos que comprovem a eficácia do uso continuado de EPL na prevenção do eritema solar, ou seja, no aumento da DEM.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a ação do uso continuado do EPL na redução da pigmentação solar, através da avaliação da DPM, e na redução do eritema solar, através da avaliação da DEM.

Os resultados encontrados demonstraram que o uso continuado de um composto contendo EPL na dose de 1000mg ao dia produziu efeito positivo no aumento da DPM e, como

decorrência, maior resistência à produção de pigmentação decorrente da exposição à radiação solar.

Observamos efeito positivo já na avaliação de 14 dias, com mais de 11% de melhora, mas foi na avaliação de 28 dias que observamos o melhor resultado, com mais de 17% de melhora e significância estatística.

Como já dito, o aumento da DPM produzido pelo uso de EPL infere maior resistência à pigmentação e, por consequência, ação fotoprotetora contra a pigmentação, o que é particularmente desejável em pacientes portadores de dermatoses pigmentárias como o melasma.

Observamos também que a continuidade do uso produz efeitos melhores, o que reforça a observação de estudos clínicos anteriores que demonstraram resultados no tratamento do melasma com 12 semanas de uso.^{11,12} Com relação à produção de eritema, percebemos comportamento semelhante, ainda que com números diferentes.

Na avaliação de 15 dias de uso, observamos resultado de cerca de 15% de aumento da DEM, com significância estatística, e aos 29 dias de uso evolução ainda superior, com aumento estatisticamente significativo em 20%.

Os estudos prévios para avaliação da proteção contra o eritema, através da determinação da DEM, tiveram por objetivo verificar o efeito agudo do uso de EPL.⁸⁻¹⁰

Middelkamp-Hup MA e cols¹⁰ realizaram estudo com avaliações clínicas de eritema e avaliações histológicas em voluntários irradiados com simulador solar, antes e após uso de doses agudas de EPL, em até no máximo 24 horas anteriores à exposição.

A avaliação de eritema não foi baseada na determinação da DEM, mas na avaliação de uma escala de eritema, o que dificulta a comparação com os resultados observados neste estudo. Devemos destacar, entretanto, que os autores encontraram redução estatisticamente significativa do eritema após ingestão de EPL nos sítios irradiados até duas horas após a ingestão da última dose de EPL. No presente estudo, o objetivo não foi identificar efeito agudo em relação à ingestão de EPL, mas algum benefício continuado independente do horário da ingestão das doses (como referido, os voluntários receberam as doses de UVA e UVB após, ao menos, 19 horas desde a última tomada do produto investigado, o que é de particular interesse para a compreensão dos benefícios encontrados em usuários portadores de fotodermatoses crônicas como o melasma.

Os resultados encontrados demonstram que o uso continuado de EPL determina incremento lento e gradual da DPM e da DEM basal. Não se trata exatamente de efeito cumulativo, mas de incremento gradual da tolerância do indivíduo à pigmentação e ao eritema desencadeado pelo UV.

CONCLUSÃO

O uso continuado de composto contendo EPL produziu redução significativa da DEM em 14 dias de uso e redução significativa da DPM após 28 dias de uso, em seguida à irradiação com simulador solar, demonstrando efeito positivo na ação anti-eritematogênica e antipigmentária após exposição ao ultravioleta. Esse composto pode beneficiar usuários portadores de fotodermatoses ou de dermatoses que podem ser exacerbadas pela exposição à radiação UV, como o melasma. ●

REFERÊNCIAS

- Hönigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(2):75-81.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.
- U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, FDA, USA. Sunscreen Drug Product for Over-The-Counter Human Use, Final Monograph. Federal Register vol. 64, N° 98; pp 27689-27693, 1999.
- Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point (part 1): calibration of the method. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(6):245-49.
- Moyal D, Chardon A, Kollias N. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method (part 2). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(6):250-5.
- Gonzalez S, Gilaberte Y, Phillips N, Juarranz A. Fernblock: A nutritional with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. *Int J Mol Sci*. 2011;12(12):8466-75.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Martin LK, Gables C, Caperton C. A randomized double-blind placebo controlled study evaluating the effectiveness and tolerability of oral *Polypodium leucotomos* in patients with melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):AB21.
- Ahmed A, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hyman LS, Pandya AG. Oral *Polypodium leucotomos* extract as an adjuvant to sunscreen in the treatment of melasma. Poster at WCD Seoul 2011.