

ATIVOS DE FOTOPROTEÇÃO ORAL DISPONÍVEIS EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO E SEU NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA: UMA REVISÃO

FURTADO, Bruna Brasil Rodrigues¹
FARIÑA, Luciana Oliveira²

RESUMO

Os efeitos nocivos da radiação na pele estão bem documentados, assim como a importância da aplicação precoce e constante de produtos tópicos para proteção solar. Nesse sentido, as inovações em proteção solar se situam em novos ativos para proteção solar tópica e o uso de formulações orais capazes de oferecer fotoproteção sistêmica. O trabalho teve por objetivo realizar levantamento de ativos farmacêuticos prescritos e/ou indicados para essa finalidade, com a finalidade de comparar com a bibliografia existente para verificar o nível de evidência científica que os mesmos possuem para fotoproteção oral sistêmica. As prescrições levantadas na farmácia de manipulação encontraram 14 ativos farmacêuticos que foram prescritos no ano de 2021 para formulações de fotoproteção oral. *Polypodium. leucotomos* foi o insumo ativo com mais artigos demonstrando a atividade fotoprotetora oral, inclusive com artigo recente sobre potencializar o efeito fotoprotetor de uso tópico. A análise dos artigos demonstrou que a ação fotoprotetora é advinda de efeitos antioxidantes dos princípios ativos prescritos. O estudo demonstrou que existem estudos demonstrando a importância da prescrição de ativos farmacêuticos de uso oral com efeito sistêmico. Demonstrou ainda que os prescritores têm pouco conhecimento sobre o arsenal farmacoterapêutico disponível para essa finalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Fotoproteção oral, Estresse oxidativo, Antioxidantes, Nutracêuticos, Farmácia Magistral.

ORAL PHOTOPROTECTION ASSETS AVAILABLE IN COMPOUNDING PHARMACIES AND THEIR LEVEL OF SCIENTIFIC EVIDENCE: A REVIEW

ABSTRACT

The harmful effects of radiation on the skin are well documented, as well as the importance of early and constant application of topical products for sun protection. In this sense, the innovations in sun protection are located in new assets for topical sun protection and the use of oral formulations capable of offering systemic photoprotection. The objective of this study was to carry out a survey of pharmaceutical assets prescribed and/or indicated for this purpose, with the purpose of comparing them with the existing bibliography to verify the level of scientific evidence they have for systemic oral photoprotection. The prescriptions raised in the handling pharmacy found 16 pharmaceutical assets that were prescribed in 2020 for formulations of oral photoprotection. *Polypodium. Leucotomos* was the active ingredient with more articles demonstrating oral photoprotective activity, including a recent article on potentiating the photoprotective effect of topical use. An analysis of what appears to be a photoprotector and comes from the antioxidant effects of the prescribed active ingredients. The study demonstrated that there are studies demonstrating the importance of prescribing pharmaceutical assets for oral use with systemic effect. It also demonstrated that prescribers have little knowledge about the pharmacotherapeutic arsenal available for this purpose.

KEYWORDS: Oral photoprotection, Oxidative Stress, Antioxidants, Nutraceuticals, Compounding Pharmacy.

1. INTRODUÇÃO

A localização geográfica do Brasil, próxima a linha do equatorial, expõe a população a elevados níveis de radiação ultravioleta; esse dado somado à constatação de que a população brasileira se expõe de forma excessiva e sem proteção ao sol em atividades ocupacionais e de lazer, promovem que o

¹ Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná. E-mail: brunabelatrizbrasil@hotmail.com

² Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. E-mail: luleal32@yahoo.com.br

câncer de pele seja o mais frequente no país, representando 30% de todas as neoplasias malignas (SANTOS; ROCHA, 2020; BATISTA *et al*, 2016).

A prevenção continua sendo altamente estimulada, através de medidas de educação fotoprotetora que pode ser definida como um conjunto de ações de caráter educativo, que tem por objetivo conscientizar a população sobre os riscos da exposição indevidas ao sol e orientar condutas saudáveis em fotoproteção, com fotoprotetores tópicos (que atuam por reflexão, dispersão ou absorção da radiação solar), fotoproteção mecânica (através de vestimentas, chapéus, óculos de sol, vidros) e fotoproteção oral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - SBD, 2016).

Fotoproteção oral é uma expressão utilizada para definir o uso isolado ou em associação de ativos que possuem a capacidade de minimizar os danos da radiação solar sem, contudo, serem substitutos de fotoprotetores tópicos. São adjuvantes na fotoproteção, com facilidade no uso (geralmente uma dose diária), o que aumenta a adesão a seu uso, e consequente efetividade (SBD, 2016, FANIA *et al*, 2021).

Sob a perspectiva científica e regulatória, a maior parte desses ativos são alimentos funcionais que estando na apresentação de formas farmacêuticas (cápsulas, pós, sachês, etc.) são denominados de nutracêuticos e nutricosméticos. Aqueles que não sendo oriundos ou se apresentando em dose superior a ingestão diária recomendada (IDR), são classificados como medicamentos (SBD, 2016).

Nutricosméticos podem ser definidos como suplementos nutricionais baseados em compostos bioativos que apresentam atividades como: antioxidante, antiglicante, anti inflamatória, etc., buscando efeitos benéficos em pele e seus anexos cutâneos (cabelos e unhas), partindo da premissa de um organismo esteticamente agradável por dentro e por fora, contribuindo em melhor qualidade de vida e bem estar. Podem estar disponíveis em diversas formas farmacêuticas, como cápsulas e sachês (RUIZ *et al*, 2014).

A utilização combinada de diversas substâncias para finalidades distintas, muitas vezes, possui um impacto econômico significativo para o consumidor, que opta em não realizar o tratamento completo ou realização por tempo menor de tratamento que o indicado. Nesse contexto, as ações desenvolvidas pela farmácia magistral são importantes, por permitirem a elaboração de formas farmacêuticas customizadas (que podem conter uma quantidade significativa de princípios ativos ou insumos de utilização exclusivamente magistral) a um custo menor do que similares industriais, pois não tem os mesmos custos de marketing e registro que uma forma farmacêutica industrial possui, e ao mesmo tempo, consegue garantir qualidade, segurança e eficiência ao estar legalmente habilitada e com as devidas boas práticas de manipulação (BPM) implantadas (FLAVIANO *et al*, 2020; VOGEL *et al*, 2022).

A popularização do uso de fotoprotetores de uso sistêmico com formulações contendo diversas substâncias antioxidantes, torna a farmácia magistral o estabelecimento de saúde ideal para compreender o comportamento de prescritores em relação a esse tipo de formulação, assim como verificar se os ativos prescritos de fato possuem evidências científicas para sua prescrição. O objetivo do trabalho foi verificar as substâncias prescritas para fotoproteção sistêmica em uma farmácia magistral de Cascavel - PR e realizar revisão bibliográfica sobre evidências científicas dos princípios ativos identificados para essa finalidade.

2. METODOLOGIA

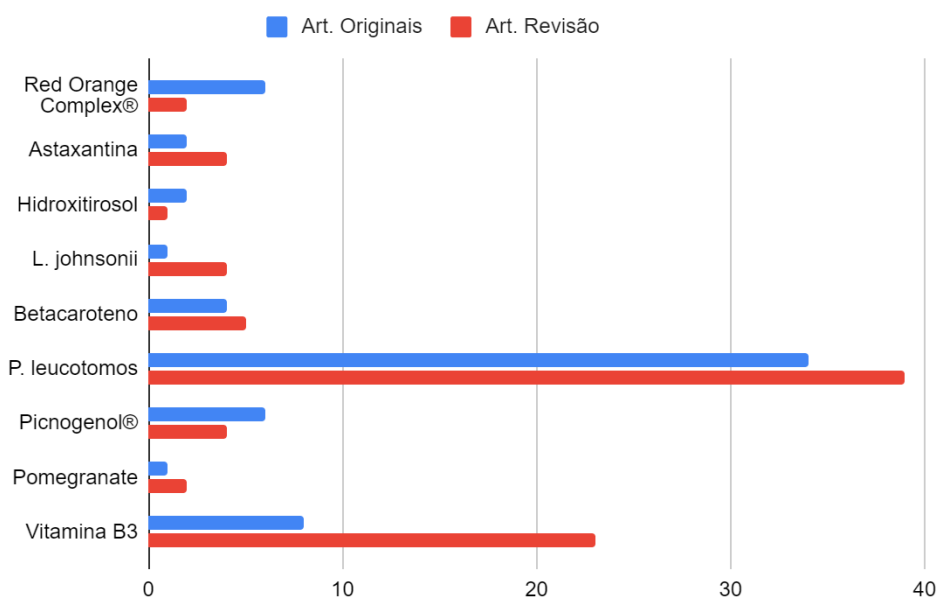
O trabalho foi realizado nos meses de julho a setembro de 2022, a partir do levantamento de ativos prescritos em prescrições aviadas por uma farmácia de manipulação da cidade de Cascavel - PR no ano de 2021 (janeiro - dezembro). Para determinar quais ativos teriam finalidade de fotoprotetor oral, verificou-se a literatura e o material fornecido pelos distribuidores de matéria-prima para farmácias de manipulação no Brasil.

A partir do levantamento realizou-se a busca nas bases de dados Scielo, Pubmed, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico, de artigos originais e artigos de revisão. Os resultados obtidos foram tabulados e organizados utilizando-se o software Microsoft Office Excel® 2010.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ano de 2021 foram prescritos 9 insumos farmacêuticos ativos (IFAs) para fotoproteção oral: antocianinas (Red Orange Complex®), astaxantina, hidroxitirosol, *Lactobacillus johnsonii*, betacaroteno, *Polypodium leucotomos*, Picnogenol®, pomegranate e vitamina B3 (niacinamida) (Figura 1).

Figura 1 – Insumos farmacêuticos ativos (IFAs) identificados em formulações prescritas aviadas por uma farmácia de manipulação em Cascavel - PR no ano de 2021 e a quantidade de artigos originais e artigos de revisão que relacionam a atividade fotoprotetora.



Fonte: Dados da Pesquisa

Os resultados encontrados demonstram que a atividade antioxidante dos IFAs é um importante mecanismo de ação fotoprotetora para formulações por via sistêmica, com cada IFA tendo além dessa mais alguma atividade que será descrita para cada um. A atividade antioxidante ocorre combatendo as ações dos danos oxidativos causados pelos radicais livres provenientes da radiação solar, além de promoção de atividade antiinflamatória e imunomodulatória (SANTOS; ROCHA, 2020; BALOGH *et al*, 2011).

Como são substâncias oriundas de alimentos, indicam que dietas ricas em compostos antioxidantes (como a dieta mediterrânea) possuem potencial de diminuir a incidência de câncer tipo melanoma ao incluir na dieta de forma habitual o consumo de frutas, vegetais, legumes, chá e peixes ricos em ácidos graxos ômega 3 possuem efeito protetor em diminuir a incidência de câncer de pele tipo melanoma (BATISTA *et al*, 2020).

A atividade antioxidante é derivada da estrutura de substâncias como compostos fenólicos como flavonoides e suas subclasses (flavonas, flavonois, antocianinas, etc), como é o caso dos ativos pomegranate, picnogenol, resveratrol e as antocianinas de Red Orange Complex, etc. Entretanto, é importante ressaltar que a utilização de quaisquer substâncias citadas não substituem a proteção solar tópica, mas atuam de forma auxiliar à prevenção de danos causados pelas diversas faixas de radiação ultravioleta (UV do tipo A, B e C), infravermelha (IV), luz visível (LV) e luz azul (BL), presentes na

luz solar e associadas ao envelhecimento e ao aumento do risco do câncer de pele (SAEWAN, JIMTAISONG, 2013; FARRAR *et al* , 2018; TORRES *et al*, 2021).

Red Orange Complex® é um IFA prescrito para fórmulas manipuladas que contém o extrato de três laranjas (*Citrus sinensis* variedades Moro, Tarocco e Sanguinello) rico em compostos fenólicos (incluindo antocianinas, flavanonas e ácido cinâmico) demonstrou atividade *in vitro* ao modular a resposta de queratinócitos humanos a radiação UVB bloqueando eventos relacionados ao estresse oxidativos, como a clivagem de procaspase-3 e translocação de NF-kB (CIMINO *et al*, 2007).

A ingesta diária por 15 dias de 100 mg de Red Orange Complex® trouxe redução do grau de eritema da pele e diminuiu o teor de melanina de manchas da pele de 27% para 7%. Um estudo randomizado e duplo-cego com 110 indivíduos saudáveis de etnias caucasiana e asiática por 56 dias suplementados com 100 mg do extrato, demonstrou aumento da capacidade antioxidante cutânea, diminuindo peroxidação lipídica causada por UVA, redução da perda de água transepidermal, melhorando aspectos como hidratação, elasticidade e radiância da pele (CARMELO *et al*, 2014; NOBILE *et al*, 2022)

A astaxantina, licopeno e luteína são carotenoides, pigmentos presentes em uma grande quantidade de vegetais e frutas, que atuam inibindo a produção de espécies reativas de oxigênio mediadas por radiação UV, impedindo dessa forma a fotoativação de proteínas antioxidantes, peroxidação lipídica e danos ao DNA (GRANGER *et al*, 2020).

A suplementação de licopeno através de produtos alimentícios e suplementos demonstrou que diminui a expressão de metaloproteinases de matriz (MMP) e a deleção de DNA mitocondrial (mtDNA) por radiação UV, além de diminuir a expressão de marcadores de estresse oxidativo como heme oxigenase (HO-1) e a diminuição da expressão do mediador inflamatório ICAM-1, sugerindo que o licopeno pode inibir o recrutamento de leucócitos para a pele após inflamação mediada por UV (PARRADO *et al*, 2018).

Um estudo clínico utilizou uma formulação contendo astaxantina, betacaroteno e *Lactobacillus johnsonii* em mulheres brasileiras com melasma durante o verão para verificar a recidiva do distúrbio. O grupo que recebeu a formulação teve melhora do quadro de manchas ou estabilidade do quadro no verão brasileiro, onde a alta incidência de radiação piora o quadro. O efeito fotoprotetor de *L. johnsonii* está associado ao efeito imunomodulador sobre as células de Langerhans na pele, diminuindo sua depleção por radiação UV (WANICK, ZINK, LOPES, 2011).

O betacaroteno é um dos poucos carotenoides com atividade pró-vitâmica; quando é metabolizado em vitamina A , age ativamente na recuperação da pele, sendo responsável por sua proteção à pele e a capacidade de eliminar oxigênio livre (oxigenio singlete), uma espécie de radical

livre gerada na pele após a exposição a raios UV e induz a alteração pré-maligna das células (SILVA *et al*, 2015).

O hidroxitirosol é uma molécula presente no extrato de oliva que atua na fotoproteção através da inibição da enzima tirosinase, envolvida no processo da melanogênese, não sendo citotóxica, com atividade antioxidante mais potente que o ácido ascórbico, eliminando radicais livres e citotoxicidade por radiação UV. Um estudo clínico randomizado em mulheres com melasma na cidade de Ribeirão Preto - SP, demonstrou que o tratamento oral contendo um extrato de oliva de 300 mg padronizado em 3% de hidroxitirosol, reduziu significativamente os índices de área e de gravidade do melasma e melanina em comparação com o tratamento tópico com hidroxitirosol e o grupo controle (sem qualquer tratamento) (BAGATIN *et al*, 2020).

Polypodium leucotomos foi o IFA com mais artigos demonstrando a atividade fotoprotetora oral. É extrato seco de uma samambaia homônima nativa da América do Sul, onde tem sido tradicionalmente utilizado no tratamento de psoríase e dermatite. É o ativo botânico mais estudado para fotoproteção, rico em polifenóis, como o ácido-*p*-fumárico, ácido clorgênico, ácido vanílico, ácido clorogênico, ácido cafeico e ácido ferúlico. Está presente em mais de 26 países, incluindo o Brasil, onde desde 2012 possui medicamento registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com extrato padronizado de *P. leucotomos* (SCHALKA, 2023)

Diferente de outros extratos botânicos que atuam apenas na luz UVB, *P. leucotomos* atua também em UVC, UVA1, LV e IV, como antioxidante (ao eliminar o ânion superóxido e não apenas o oxigênio singlete), antiinflamatório (ao suprimir eritema induzido por UV e reduzir a fototoxicidade, inibe fatores pró-inflamatórios, como prostaglandina E2 e COX-2, e inibe o escurecimento do pigmento persistente e o bronzeamento tardio, induzidos pela exposição da LV e UVA1), imunomodulador (ao preservar as células epidérmicas de Langerhans de depleção e aumento da expressão da proteína supressora de tumor p53) e anti-envelhecimento (acelerando a renovação da matriz extracelular e promover a renovação do colágeno dérmico ao inibir a ação das MMP e evitar a morte celular induzida por LV e IV). Por sua (TORRES *et al*, 2021; SHALKA, 2023).

Além da proteção solar, é um extrato com atividade comprovada e referenciada para prevenção de melasma (Aumentando a dose pigmentária mínima), no tratamento do vitiligo (diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias como IL-2, IFN- γ e TNF- α e aumentando expressão de citocina antiinflamatória IL-10), prevenção e tratamento de fotodermatoses (como lúpus eritematoso) e outras dermatoses (como psoríase vulgar, dermatites atópicas e dermatoses contagiosas). Atualmente, além da utilização oral, o extrato de *P. leucotomos* tem sido adicionado em formulações de filtros solares de uso tópico, agregado aumento do efeito fotoprotetor, com diminuição de marcadores de dano ao DNA, danos às estruturas dérmicas com diminuição da

expressão de metaloproteinases, inibição da ação da tirosinase com consequente efeito anti-melanogênico e diminuição da depleção das células de Langerhans da pele (SCHALKA, 2023; AGUILERA *et al*, 2021).

O extrato de romã (*Punica granatum* L.), denominado em prescrições como pomegranate, possui diversos estudos realizados em animais e em seres humanos que demonstram atividade quimiopreventiva da carcinogênese frente a radiação UVA e UVB. Esses efeitos incluem menor proliferação de células cancerígenas (como células de carcinoma escamoso invasivo) e inibição de fatores pró inflamatórios ativados por radiação solar, como fator nuclear kappa B (NF-kB) e aumento de fatores anticarcinogênicos, como aumento da expressão da p53 (AFAQ *et al*, 2010; GOMEZ-GARCIA *et al*, 2020).

Em humanos, verificou-se que o consumo de 1000g de extrato de romã ou do suco da fruta aumentou a dose mínima de eritema induzido por UVB e melhorou a composição da microbiota cutânea tanto do extrato quanto do suco após 12 semanas do ensaio, com incremento de bactérias do filo *Methylobacteriaceae*, um grupo de bactérias que possuem pigmentos que absorvem radiação UV, contribuindo na proteção da pele (HENNING *et al*, 2019).

Picnogenol® é o nome comercial do extrato padronizado da casca do pinho marítimo francês (*Pinus pinaster*). Possui procianidinas que demonstraram atividade antioxidante e antiinflamatória. É outro extrato fitoterápico usado extensamente para fotoproteção, com efeito comprovado na redução do eritema induzido por radiação UV e da expressão do NF-kB, com capacidade antioxidante mais potente que a vitamina C e a vitamina E, capacidade de regeneração da vitamina C e contribuir no aumento de endógenos antioxidantes (AYRES *et al*, 2015).

Estudo randomizado realizado com placebo demonstrou que dose de 75mg/dia por 60 dias, foi eficiente na redução do índice de gravidade de área do melasma modificado (mMASI), melhorou a qualidade de vida e do nível de acordo com a escala global de melhoria estética (GAIS). Não apresentou efeitos colaterais durante o uso, sendo bem tolerado. Contribui também para inibir a melanogênese e reduzir a deposição de melanina nas células, além de contribuir na hidratação e elasticidade cutâneas (LIMA *et al*, 2020; AYRES *et al*, 2015).

A vitamina B3 ou nicotinamida possui extensa literatura científica demonstrando sua eficiência como fotoprotetor sistêmico, atuando na prevenção do fotoenvelhecimento e câncer de pele em humanos. É um importante componente para recuperação de barreira epidérmica, diminuindo a perda de água transepidérmica, além de contribuir rapidamente no reparo de DNA. Atua impedindo que a radiação ultravioleta deplete os níveis de ATP e inibe a glicólise, prevenindo a redução energética induzida pela radiação UV. Possui ainda ação de minimizar inflamação induzida por estressores ambientais em queratinócitos humanos, com efeito fotoimunoprotetor demonstrado em formulações

de fotoproteção orais e tópicos protegendo da imunossupressão causada por radiação UV, reduzindo ceratoses actínicas (SNAIDR, DAMIÃO, HALLIDAY, 2019; FANIA *et al*, 2021).

4. CONCLUSÃO

Verificou-se que a capacidade antioxidante de insumos farmacêuticos ativos utilizados foram o principal mecanismo de ação evidenciado no efeito de fotoproteção adjuvante da pele, atuando inibindo a ação de raios ultravioletas ou minimizando a ação de espécies reativas de oxigênio derivados da ação desses raios nocivos.

REFERÊNCIAS

AFAQ, F.; KHAN, N.; SYED, D. N.; MUKHTAR, H. Oral feeding of pomegranate fruit extracts inhibits early biomarkers of UVB radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. **Photochemistry and Photobiology**, v 86, n. 6, 1318-1326, 2010.

AGUILERA, J.; MANZANARES, M. V.; GÁLVEZ, M. V. ; HERRERA-CEBALLOS, E.; RODRIGUEZ-LUNA, A.; GONZALEZ, S; Booster effect of a natural extract of *Polypodium leucotomos* (Fernblock) that improves the UV barrier function and immune protection capability of sunscreens formulations. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 684665, 10 p., 2021.

AYRES, E. L.; COSTA, A.; EBERLIN, S.; CLERICI, S. P. Estudo ex vivo para avaliação da atividade clareadora do Pycnogenol após exposição à radiação ultravioleta , infravermelha e luz visível. **Surgical; Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 4, 303-307, 2015.

BAGATIN, J. T.; BAGATIN, E.; CAMPOS, P. M. B. G. M. A pilot clinical study to evaluate the effectiveness of olive extract containing hydroxytyrosol for oral and topical treatment for melasma. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, v. 17, n. 1, 48-62, 2020.

BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R.; PEDRIALI, C. A.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta : recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, 732-742, 2011.

BATISTA, F. C. B.; SUZUKI, V. Y.; SANGIULIANO, L. D. C.; GOMES, H. C.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; OLIVEIRA, C. R.; FERREIRA, L. M. Alimentos com ação fotoprotetora: possível prevenção no câncer de pele? **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 1, p. 468-273, 2020.

CIMINO, F.; CRISTANI, M.; SAIJA, A.; BONINA, F. P.; VIGLI, F. Protective effects of a red orange extract on UVB-induced damage in human keratinocytes. **BioFactors**, v. 30, n. 2, 129-138, 2007.

FANIA, L.; SAMPOGNA, F.; RICCI, F.; HYERACI, M.; PARADISI, A.; PALESE, E.; LELLA, G.; PALLOTTA, S.; PANEBIANCO, A.; CANDI, E.; DELLAMBRA, E.; ABENI, D. Systemic photoprotection in skin cancer prevention: knowledge among dermatologists. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, 021.

FARRAR, M. D.; HUQ, R.; MASON, S.; WILLIAMSON, G.; WATSON, R. E. B.; RHODES, L. E. Oral green tea catechins do not provide photoprotection from direct DNA damage induced by higher dose simulated radiation: a randomized controlled trial. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, 414-416, 2018.

FLAVIANO, M. A. S.; PIRES, B. A.; LIMA, G. E. G.; LOPES, M. M.; CAMPOS, R. C. A. B. Avaliação microbiológica de cremes Lanette® produzidos e comercializados por farmácias de manipulação de Visconde do Rio Branco - MG. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 4, p. 24-29, 2020.

GOMEZ-GARCIA, F. J.; LOPEZ, A. L.; GUERRERO-SÁNCHEZ, Y.; SILES, M. S.; FIAZ, F. M.; ALONSO, F. C. Chemopreventive effect of pomegranate and cocoa extracts on ultraviolet radiation-induced photocarcinogenesis in SKH-1 mice. **Plos ONE**, 30 de abril, 2020.

GRANGER, C.; ALADREN, S.; DELGADO, J.; GARRE, A.; TRULLAS, C.; GILABERTE, Y. Prospective evaluation of the efficacy of a food supplement in increasing photoprotection and improving selective markers related to skin photo-ageing. **Dermatology and Therapy**, v. 10, 163-178, 2020.

HENNING, S.M.; YANG, J.; HUANG, J.; HSU, M.; TAMISA, G.; GILBUENA, I.; LONGO, J.; XU, Y.; PARK, E. H.; TSENG, C.H.; KIM, J.; HEBER, D.; LI, Z. Pomegranate juice and extract consumption increases the resistance UVB-induced erythema and changes the skin microbiome in healthy women: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, 9, 14528, 2019.

LIMA, P. B.; DIAS, A. C. C.; ESPOSITO, L. D. B.; MIOT, H. A. French maritime pine bark extract (Pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 2, 502-508, 2020.

NOBILE, V.; BURIOLI, A.; YU, S.; ZHIFENG, S.; CESTONE, S.; INSOLIA, V.; ZACCARIA, V.; MALFA, G. A.; Photoprotective and antiaging effects of a standardized red orange (*Citrus sinensis*. (L) Osbeck) extract in asian and caucasian subjects: A randomized, double-blind, controlled study. **Nutrients**, v. 14, n. 11, 2241, 2022.

PARRADO, C.; PHILIPS, N.; GILABERTE, Y.; JUARRANZ, A.; GONZALEZ, S. Oral photoprotection: effective agents and potential candidates. **Frontiers in Medicine**, 2018.

PUGLIA, C.; OFFERTA, A.; SAIJA, A.; TROMBETTA, D.; VENERA, C. Protective effect of red orange extract supplementation against UV-induced skin damages: photoaging and solar lentigines; **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 13, 151-157, 2014.

RUIZ, B. F. N.; CARREIRA, C. M.; PALMA, G. H. D. GONÇALVES, V. F.; RUIZ, K. F.; LONNI, A. A. S. G. Nutricosméticos: um conceito inovador. **Visão Acadêmica**, v. 15, n. 2, p. 106-126, 2014.

SAEWAN, N.; JIMTAISON, A. Photoprotection of natural flavonoids. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 9, 129-141, 2013.

SANTOS, L. G.; ROCHA, M. S. O uso de antioxidantes orais na fotoproteção. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 11, 8 p, 2016.

SCHALKA, S. Extrato de Polipodium Leucotomos em fotoproteção tópica e oral: dez anos de experiência brasileira. **Surgical; Cosmetic Dermatology**, v. 15, e20230207, 9 p, 2023.

SILVA, T. T. R. A.; ARAUJO, E. M. Q.; SANTOS, L. F.; RIOS, D. L. Ingestão de nutrientes fotoprotetores em pacientes portadores de síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 30, n. 1, 26-33, 2015.

SNAIDR, V. A.; DAMIÃO, D. L.; HALLIDAY, G. M. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. **Experimental Dermatology**, v. 28, S1, 15-22, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - SBD. **Consenso Brasileiro de Fotoproteção**: 2016.

TORRES, A. E.; LUK, K. M.; LIM, H. W. Botanicals for photoprotection. **Plastic and Aesthetic Research**, v. 57, 7, 2020.

WANICK, F. B. F.; ZINK, B. S.; LOPES, R. F. Avaliação e eficácia do licopeno, beta-caroteno e Lactobacillus johnsonii no tratamento de manutenção do melasma durante o verão: um estudo comparativo. **Surgical; Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 4, 297-301, 2011.

VOGEL, E. M.; MARQUES, L. L. M.; DROVAL, A. A.; GOZZO, A. M.; CARDOSO, F. A. R. Quality of cosmetics with active caffeine in cream and gel galenic bases prepared by compounding pharmacies. **Brazilian Journal of Biology**, v. 82, 2002.