

Guilherme Ezidio Polinarski, Biomedicina, Brasil, Centro Universitário Integrado,
gpolinarski@gmail.com

Marian Heloísa Oliveira de Paula Borges, Biomedicina, Brasil, Centro Universitário Integrado, marianheloisab@gmail.com

Laís de Souza Braga, Biomedicina, Brasil, Centro Universitário Integrado,
lais.souza@grupointegrado.com

Uso de dermocosméticos no tratamento do melasma

Resumo: Melasma é uma doença pigmentar adquirida caracterizada por máculas hiperpigmentadas simétricas e manchas na área exposta ao sol do rosto, tais como testa, bochechas, lábios e nariz. Encontra-se normalmente especialmente em mulheres e pessoas com pele mais escura (Fitzpatrick tipo IV-VI). O objetivo do presente trabalho foi analisar as evidências científicas que a literatura aponta sobre o uso de dermocosméticos durante a despigmentação em pacientes com melasma. O estudo foi exploratório e bibliográfico como método de pesquisa a revisão integrativa, pautada na abordagem qualitativa com objetivo de entender, compreender e responder o objetivo inicial da pesquisa. A resposta ao tratamento depende de vários cursos de qualquer procedimento escolhido, portanto, os pacientes devem estar cientes de que a melhora é lenta para manter a continuidade do tratamento. O tratamento deve ser complementado com produtos home care que contenham sempre ativos para clareamento e para ativação da circulação local, incluindo também o uso de fotoprotetores. A causa do aparecimento do melasma ainda não é muito bem esclarecida, no entanto o aparecimento das manchas pode ser favorecido pela exposição à luz ultravioleta do sol ou à luz emitida no computador, tablets e smartphones, por exemplo. O desenvolvimento do melasma também pode estar relacionado com alterações hormonais. O melasma é mais comum em regiões expostas ao sol, como o rosto. Assim, os tratamentos têm como objetivo clarear as manchas e ajudar a diminuir a produção de melanina, que é o pigmento responsável por dar cor à nossa pele.

Palavras-chave: Melasma. Tratamento estéticos. Peelings químicos. Clareamento.

Abstract: Melasma is an acquired pigmentary disease characterized by symmetrical hyperpigmented macules and spots on the sun-exposed area of the face, such as the forehead, cheeks, lips and nose. It is normally found especially in women and people with darker skin (Fitzpatrick type IV-VI). The objective of the present work was to analyze the scientific evidence that the literature points to about the use of dermocosmetics during depigmentation in patients with melasma. The study was exploratory and bibliographic as an integrative review research method, based on a qualitative approach with the objective of understanding, understanding and responding to the initial objective of the research. Response to treatment depends on multiple courses of whatever procedure chosen, therefore patients must be aware that improvement is slow to maintain treatment continuity. The treatment must be complemented with home care products that always contain active ingredients for whitening and activating local circulation, also including the use of photoprotectors. The cause of the appearance of melasma is not yet well understood, however the appearance of the spots may be favored by exposure to ultraviolet light from the sun or the light emitted from computers, tablets and smartphones, for example. The development of melasma may also be related to hormonal changes.

Melasma is more common in areas exposed to the sun, such as the face. Thus, the treatments aim to lighten the spots and help reduce the production of melanin, which is the pigment responsible for giving color to our skin.

Keywords: Melasma. Aesthetic treatment. Chemical peels. Whitening

INTRODUÇÃO

Melasma é uma alteração pigmentar adquirida caracterizada por máculas hiperpigmentadas simétricas e manchas na área do rosto exposta ao sol, tais como testa, bochechas, lábios e nariz. Encontra-se normalmente em mulheres e pessoas com pele mais escura (Fitzpatrick tipo IV-VI). Apesar da sua patogênese não ser totalmente esclarecida, são conhecidos alguns fatores de risco como, fator genético, exposição à luz ultravioleta (UV), gravidez, contraceptivos orais, e drogas como a fenitoína. Mais recentemente, tem havido evidências de que fatores dérmicos, incluindo o aumento do número de mastócitos, fator de crescimento vascular, elastose solar, e ruptura da membrana basal, podem estar envolvidos na patogênese do melasma (Chaves; Pereira, 2018).

O melasma é mais comum em pessoas hispânicas, asiáticas e latino-americanas que vivem em locais que recebem radiação UV de alta intensidade. (Ortonne JP et. al., 2009). Taylor SC (2003) pode concluir que o melasma ocorre em até 10% da população latino-americana. Nas gestantes brasileiras a prevalência é de aproximadamente 10,7%. Embora 90% dos pacientes com melasma sejam mulheres, as características clínicas e histológicas são iguais em ambos os sexos (Sarkan, et. al., 2010)

Existem três tipos de melasma baseados em descobertas histopatológicas. O tipo epidérmico, com cor castanha, é caracterizado pelo aumento da deposição de melanina na membrana basal e suprabasal da epiderme. O tipo dérmico, com cor azulada e margem desbotada, identificado pelo aumento de melanófagos na derme superficial e média; E o tipo misto, marcado pela deposição de melanina tanto na epiderme como na derme (Bernado; Santos; Silva, 2019).

Apenas o tipo epidérmico de melasma é enfatizado pelo exame Luz de Wood, com resposta específica ao melhor tratamento. O tipo misto e o tipo dérmico são respectivamente notados com respostas parciais e deficientes de tratamento. Fatores genéticos, exposição UV persistente, e hormônios femininos são as principais causas do melasma. Entretanto, a inflamação também pode ser considerada no desenvolvimento do Melasma (Espósito et al., 2018).

A exposição da área ao sol durante muito tempo conduz à severidade do melasma. A exposição UV estimula a melanogênese com fatores melanogênicos diretos e indiretos que se libertam dos melanócitos e queratinócitos. O efeito direto da irradiação UV causa a formação de 1,2-diacilgliceróis endógenos (DAGs) com ativação da proteína quinase C-beta e produção de óxido nítrico após síntese cíclica de guanilato monofosfato. Entretanto, fatores melanogênicos derivados de

queratinócitos indiretamente afetados pela irradiação UV. A melanogênese induzida por UV é induzida pela interação de muitas secreções parácrinas, incluindo peptídeos derivados de pró-opiomelanocortina (POMC), receptor de melanocortina-1 e fator de células estaminais (Bernado; Santos; Silva, 2019).

Além disso, os resultados histopatológicos mostram um aumento da deposição de melanina e do número de melanócitos. Após vários tratamentos para o melasma, tais como agentes tópicos, peelings químicos, laser e dermocosméticos, os resultados do tratamento são de sucesso variável com complicações tais como irritação, hiperpigmentação pós-inflamatória, e hiperpigmentação de ricochete (Choudhary; Dhande; Singh, 2017).

A função dos dermocosméticos para a pele é atuar nas diferentes fases da formação da melanina, inibindo assim a sua produção. Atuam com diferentes mecanismos de ação, como inibir a biossíntese da tirosinase, inibir a formação de melanina, interferir no transporte dos grânulos de melanina, alterar quimicamente a melanina, destruir seletivamente os melanócitos, inibir a formação de melanossomas e alterar sua estrutura (Silva; Fernandez; 2019).

O diagnóstico do melasma é essencialmente clínico e seu manejo é desafiador por se tratar de uma condição crônica com recorrências comuns e muitas vezes de difícil tratamento (Sheth VM; Pandya AG, 2011), provocando efeitos emocionais e psicológicos significativos nos pacientes acometidos. (Dominguez AR, et. al., 2006).

O melasma, apesar de assintomático, maximiza seu impacto na imagem corporal e nas relações interpessoais, interferindo na percepção de qualidade de vida. (Fleck MPA, et. al., 2000). Embora nenhum envolvimento sistêmico seja conhecido, ela acaba conferindo um estresse psicológico significativo ao indivíduo afetado (Meneguín et al., 2022).

Isso se deve devido ao comprometimento da aparência ao acabar se manifestando em locais de grande visibilidade, podendo assim, afetar a autoimagem, a autoestima da pessoa acometida e ainda contribuir para o desenvolvimento de sentimentos negativos (Deshpande et al., 2018). Estudos mostraram que pacientes com melasma relataram baixa autoestima, eram mais autoconscientes, evitavam atividades ao ar livre e experimentaram frustração com tratamentos caros e ineficazes (Kamal et al., 2021).

Diante dos impactos negativos que são ocasionados na qualidade de vida dos portadores de melasma, a revisão apresentada tem como objetivo avaliar as evidências científicas sobre o uso de dermocosméticos, validando o uso de princípios ativos com propriedades despigmentantes como tratamentos alternativos para despigmentação em pacientes portadores.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter integrativo, conduzida nas bases de dados científicos: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) , Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed). Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores: melasma, tratamento estéticos, peelings químicos e clareamento.

A condução da pesquisa percorreu as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa; busca na literatura dos estudos; extração de dados; avaliação dos estudos; análise e síntese dos resultados e apresentação da revisão. Foram encontrados o total de 3378 artigos, sendo 3319 trabalhos excluídos, totalizando 59 artigos utilizados.

Como critérios de inclusão foram adotados apenas artigos originais completos, pesquisas de campo, estudos randomizados, disponíveis nos idiomas português, espanhol e inglês e com abordagem relacionados diretamente à temática deste estudo. Quanto aos critérios de exclusão foram excluídos artigos fora do contexto da pesquisa.

REVISÃO DE LITERATURA

Melanogênese e a formação do melasma

A principal função dos melanócitos é sintetizar a melanina em organelas especializadas, os melanossomas, e transferi-la para os queratinócitos vizinhos de modo a proporcionar proteção contra a radiação UV. A melanogênese é um processo complexo com várias etapas, os passos envolvidos incluem, a transcrição das proteínas necessárias para a formação da mesma; biogênese dos melanossomas; classificação das proteínas melanogênicas nos melanossomas; transporte dos melanossomas para as pontas dos dendritos melanócitos e transferência dos melanossomas para queratinócitos. Qualquer desvio nesta cadeia normal resultará em hiperpigmentação (Pimentel, 2008).

O material de partida para a produção de melanina, é o aminoácido tirosina. A etapa limitadora da taxa na síntese tanto da eumelanina como da feomelanina é a primeira etapa, (a etapa catalítica) de oxidação da tirosina pela enzima tirosinase. Esta etapa é também chamada de caminho de Raper-Mason. A tirosinase é uma enzima que necessita de cobre. Perturbações raras de deficiência de cobre podem causar hiperpigmentação, como se vê na doença capilar Menkes Kinke (Silva Junior et al., 2017).

A tirosinase também catalisa etapas adicionais na biossíntese da melanina, por exemplo, a oxidação da diidroxiindole. A atividade da tirosinase é aumentada por DOPA e estabilizada pela proteína 1 relacionada com a tirosinase (TRP1). Os inibidores competitivos da atividade da tirosinase incluem a hidroquinona e a L-fenilalanina. A hidroquinona é, portanto, utilizada para tratar doenças de hiperpigmentação, tais como a melasma. A proteína P é uma proteína

transmembrana que está envolvida no transporte de pequenas moléculas através da membrana dos melanossomas. A proteína P regula o processamento e tráfico da tirosinase, possivelmente através do controle do pH ou do teor de glutatona dentro dos compartimentos intracelulares (Karimi; Reivitis, 2017).

A transformação de um melanossoma não melanizado num melanossoma totalmente melanizado pode ser dividida em quatro fases (Delay et al., 2018).

- I. Esférico; sem deposição de melanina;
- II. Oval; matriz óbvia sob a forma de filamentos longitudinais paralelos; deposição mínima de melanina; elevada atividade de tirosinase;
- III. Oval; deposição densa moderada de melanina por elétrons; elevada atividade de tirosinase;
- IV. Oval; deposição intensa de melanina; elétron-opaco; atividade mínima de tirosinase.

O pigmento melanina não está presente nas duas fases iniciais da síntese do melanossoma, enquanto há presença de fibrilas protéicas intraluminais que começam na fase I e terminam na fase II. A síntese de melanina começa na fase II dos melanossomas. A melanina começa a depositar-se nas fibrilas e, em fases posteriores, completa-se para mascarar todas as estruturas do melanossoma. É o número de melanossomas carregados de melanina e a sua capacidade de transferir esses melanossomas para os queratinócitos adjacentes que definem a atividade de um melanócito. Em pessoas com pele ligeiramente pigmentada, os melanossomas de fase II e de fase III dominam, enquanto que são os melanossomas de fase IV que são vistos em pele escuramente pigmentada (Karimi; Reivitis, 2017).

Uma vez concluído o processo de melanização, o melanossoma migra através de microtubos para os dendritos preparados para se transferir para os queratinócitos vizinhos que possam estar dentro da epiderme ou para a matriz capilar anagênica. Para além dos microtubos, proteínas como a cinesina e a tinturina estão envolvidas no movimento dos melanossomas. Trabalhos recentes de Hideya Ando et al. mostram que os melanossomas são transferidos de melanócitos para queratinócitos através dos processos de embalagem, libertação, absorção e dispersão (Silva Júnior et al., 2017).

Vários cromóforos são responsáveis pela cor da pele humana, sendo a melanina a mais importante e outras a hemoglobina (no estado oxigenado e reduzido) e os carotenóides. A espessura do estrato córneo, a vasoconstrição dérmica ou vasodilatação e a presença ocasional de pigmentos endógenos ou exógenos também podem modificar a cor da pele (Delay et al., 2018).

Melasma é uma alteração de pigmentação caracterizada por máculas simétricas, acastanhadas, com bordos irregulares bem definidos. O melasma afeta mais

frequentemente o rosto. É mais prevalente entre as mulheres jovens e de meia-idade com pele mais pigmentada de forma mais escura. Os homens podem também apresentar-se com melasma. Os fatores agravantes conhecidos incluem gravidez, uso de contraceptivos orais e exposição solar (Sousa et al., 2018).

O mecanismo exato do melasma é ainda desconhecido. Há a hipótese de que a exposição à radiação UV induz melanócitos hiperfuncionais dentro da pele envolvida para produzir mais quantidades de pigmento de melanina. O papel hormonal no desenvolvimento do melasma tem sido investigado. Estudos demonstraram um aumento da expressão de receptores de estrogênio e progesterona na pele lesionada em comparação com a pele não envolvida (Mcgrath; Uitto, 2010).

Os fatores implicados incluem o seguinte: Luz ultravioleta (UV) – A luz UV pode penetrar na epiderme da pele e acredita-se que induza espécies reativas de oxigênio e promova a produção de melanina (melanogênese) na pele (Passeron; Picardo, 2018). Também foi demonstrado que os comprimentos de onda mais curtos da luz visível (como a luz azul e roxa) induzem hiperpigmentação de longa duração, particularmente em tipos de pele mais escuros (Boukari; Jourdan; Fontas, 2015). Exposição ao calor – foi sugerido que a exposição ocupacional prolongada ao calor ou a exposição ao fogo para cozinhar pode estar ligada ao desenvolvimento de melasma através de danos térmicos e UV (Sarkar et al, 2019). Medicamentos – ingredientes encontrados em alguns sabonetes perfumados e produtos cosméticos podem causar uma reação fototóxica que pode ativar o aparecimento do melasma (Oakley; Doolan; Gupta, 2020). Foi relatado que agentes sistêmicos, incluindo medicamentos antiepilépticos, antimaláricos, antipsicóticos e citotóxicos/antineoplásicos, podem induzir potencialmente hiperpigmentação (Giménez ; Carrasco, 2019). Histórico familiar – este é um importante fator de risco para o desenvolvimento de melasma, com alguns estudos relatando que até aproximadamente 60% dos pacientes com esta condição têm história familiar positiva, sugerindo uma predisposição genética (Rittler et al., 2013). Influências hormonais – o estrogênio e a progesterona podem estar implicados no desenvolvimento do melasma, principalmente devido ao aumento da prevalência do melasma durante a gravidez, com o uso de contraceptivos orais contendo estrogênio e progesterona, terapia hormonal na menopausa, dispositivos intrauterinos e implantes (Filoni et al., 2019). As atividades dos estrogênios e das progesteronas são mediadas por receptores específicos de estrogênio e progesterona expressos na pele humana. Estes foram implicados em um quarto das mulheres afetadas (Handel; Miot; Miot, 2014) O melasma extrafacial nos antebraços tem sido associado ao estado de perimenopausa e ao uso de terapia tópica de reposição estrogênica (Rittler et al., 2013).

Melasma pode ser clinicamente classificado em 3 variedades com base na área de envolvimento. As áreas de hiperpigmentação são simétricas em três padrões clássicos e outros padrões raros nos membros superiores e no peito são também possíveis (Marieb, 2004). Sendo o padrão centrofacial, localizado nas bochechas,

nariz, testa e lábio superior (excluindo o filtro) e está presente em aproximadamente 50–80% dos casos. O malar, localizado sobre o nariz e bochechas malar e o padrão mandibular, localizado sobre a mandíbula e o queixo. E o extrafacial, esse é variável, mas está predominantemente localizado nas extremidades superiores, muitas vezes em locais expostos ao sol (Gupta et al., 2020).

Dermocosméticos

O termo dermocosméticos ainda não é reconhecido pelas agências, como a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Todavia são reconhecidos pela ANVISA como cosméticos de 2º grau, ou seja, produtos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e eficácia, bem como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso. A indústria cosmética, define como produtos cosméticos que proporcionam benefícios, “semelhantes” aos dos medicamentos. Os dermocosméticos são empregados na forma de semissólidos, como emulsões (cremes) ou fluidas (loções), suspensões, géis, loções ou ainda na forma de soluções, pós, entre outras formas de preparação. (Souza, M.; 2011).

Portanto, os dermocosméticos correspondem a uma área não definida e ainda não regulamentada. De uma maneira geral, envolvem a aplicação tópica de compostos biologicamente ativos, que afetam a barreira da pele e sua saúde em geral. Logo, a capacidade dessas substâncias para melhorar o funcionamento da pele depende de como eles são formulados se em cremes, loções, e assim por diante, pois essa etapa influi na manutenção da integridade da formulação, na liberação dos princípios ativos em quantidades suficientes no sítio de ação, e na interação entre princípio ativo e receptor, consequentemente na obtenção da resposta desejada (Nascimento, R.; 2014).

À medida que a indústria farmacêutica avança, continuam a surgir produtos concebidos para melhorar a qualidade da pele, ajudando a reduzir os efeitos do envelhecimento causados pela exposição excessiva ao sol, traumas e doenças. Portanto, princípios ativos com mecanismos de defesa eficazes são buscados em diversos produtos de tratamento de pele para tratamento de pacientes, inclusive em cosméticos despigmentantes para tratamento de melasma (Silva, Fernandes, 2019).

Os produtos despigmentantes mais utilizados são: ácido ascórbico (vitamina C), extraído de frutas cítricas como laranja, limão, acerola e kiwi, que tem a função de bloquear o trabalho da tirosinase, reduzindo e descolorindo a melanina, e tem a capacidade de tonificar, dar cor e efeitos reestruturantes à pele. A hidroquinona inibe efetivamente a tirosinase e é usada no tratamento de melasma, cloasma, cloasma e sardas, mas apresenta efeitos colaterais como irritação na pele, eritema e sensação de queimação, fotossensibilidade, dermatite de contato e citotoxicidade. O Extrato de Uva-Ursi é um derivado sintético que também pode ser utilizado como

inibidor e agente redutor da tirosinase para promover o clareamento da pele e reduzir eficazmente as manchas da idade (Wang et al., 2021).

Alfa-hidroxiácidos

Os peelings químicos são definidos como a aplicação tópica de um agente na pele que resulta em vários graus de danos epidérmicos e dérmicos, dependendo do tipo e da força do agente químico. Existem três tipos de peelings químicos: superficiais à epiderme, médio à derme papilar e profundo à derme reticular. O tratamento mais comum para o melasma, é a terapia tópica, que pode ser tratada com várias substâncias dependendo de dois fatores importantes: a apresentação clínica apresentada e o fototipo da pele de acordo com a classificação de Fitzpatrick (Araújo; Mejia, 2013).

Os Alfa-hidroxiácidos (AHA) são grupos de substâncias naturais encontrados em frutas e alimentos, como o ácido glicólico, málico, tartárico e láctico (Leonardi et al., 2005). Pertencem a um grupo de substâncias utilizadas na categoria de peelings tópicos. São compostos extraídos do leite (ácido láctico), da fruta cítrica (ácido málico e cítrico), da uva (ácido tartárico) e da cana-de-açúcar (ácido glicólico). No entanto, também podem ser de origem sintética. São eficazes no tratamento de rugas, desidratação, espessamento e pigmentação irregular da pele (Medeiros et al., 2016).

O mecanismo de ação dos AHA não está totalmente esclarecido, porém sabe-se que, quando aplicados topicamente, produzem efeitos específicos no estrato córneo, da epiderme, na papila dérmica e também sobre os folículos pilossebáceos. No estrato córneo os AHA podem reduzir a coesão dos corneócitos por três suposições: 1- Por interferência com a ligação iônica intercelular, pelo grupamento de hidroxilas formarem pontes de hidrogênio; 2- Talvez o pH ácido induzido nas camadas externas do estrato córneo possa romper as estruturas das células epidérmicas; 3- Por inibição enzimática, onde os AHA inibem reações de sulfato transferase, fosfotransferase e quinases; resultando assim na descamação e esfoliação, aumentando a síntese e o metabolismo do DNA basal (Nardin & Guterres, 1999).

Ácido glicólico

O Ácido glicólico (HOCH_2COOH) é um alfa-hidroxiácido encontrado em alimentos naturais como cana-de-açúcar, beterraba, uva, alcachofra, abacaxi, etc. Tem boa absorção nas diferentes camadas da pele e reduz a pigmentação por vários mecanismos, incluindo esfoliação do estrato córneo, aumento da epidermólise e distribuição de melanina na camada basal da epiderme (Araújo; Mejia, 2013).

Os peelings químicos causam esfoliação controlada, seguida de regeneração da epiderme e da derme. Os peelings superficiais e de média profundidade têm sido empregados com sucesso variável no tratamento do melasma. Devido ao risco de

discromia prolongada, os peelings de média e profunda profundidade devem ser evitados em pacientes com pele escura. O peeling de ácido glicólico é o peeling de alfa-hidroxiácido mais comum. Ele é simples, barato e não tem tempo de inatividade. A profundidade do peeling de ácido glicólico depende da concentração do ácido usado e do tempo de aplicação. Ele é classificado como: muito superficial (30%-50% GA aplicado por 1-2 minutos), superficial (50-70% GA aplicado por 2-5 minutos) e de profundidade média (70% GA, aplicado por 3-15 minutos). Os peelings de ácido glicólico têm efeitos anti-inflamatórios, queratolíticos e antioxidantes, aumentando a quebra e diminuindo a coesão, causando descamação (Dayal et al., 2016).

Para maximizar a potência, utilizam-se soluções de ácido glicólico não neutralizados, por exemplo, 20%, pH 1,5 a 70%, (pH 0,6), mas todos a carretão irritação potencialmente severa. Por esse motivo, a maioria dos pacientes expostos a maiores concentrações e tempos de exposição ao longo de um período eles alcançam uma exposição de "manutenção" por exemplo, ácido glicólico a 70%, pH 0,6 por 4 a 6 minutos (Barel et. al., 2001).

Ácido retinóico

O ácido retinóico (C₂₀H₂₈O) também conhecido como tretinoína, é uma substância lipossolúvel que requer a presença de uma proteína específica - CRABP - para ser transportada. É comumente utilizado para reduzir a hiperpigmentação por inibir a transcrição da tirosinase e reduzir significativamente a camada granular da epiderme (descamação), reduzindo assim a produção de melanina (Gonchoroski; Côrrea, 2005).

Andrade et al. (2023) puderam concluir que o ácido retinóico 1% em microemulsão mostrou-se mais eficaz no tratamento do melasma, além de ter promovido melhora na qualidade de vida dos pacientes quando comparado com o ácido retinóico 1% usado tradicionalmente; houve melhora na segunda aplicação do ácido retinóico 1%, sugerindo que, com um número menor de aplicações, já se poderia visualizar um efeito benéfico desse tratamento; O ácido retinóico 1% mostrou-se mais eficaz quando comparado com peelings realizados com veículos convencionais e não houve alterações nos parâmetros hemato-bioquímicos dos voluntários entre o Dia 0 e 60, sugerindo que, além de eficaz, o ácido retinóico 1% também é seguro para uso em humanos (Andrade et al., 2023).

Ácido tioglicólico

O ácido tioglicólico (HSCH₂CO₂H) é um agente despigmentante com mau cheiro e costuma ser usado na concentração de 5% a 12% para hiperpigmentação dos principais tipos de vasos sanguíneos, pois absorve o óxido de ferro da hemoglobina e ameniza a hiperpigmentação (Souza et al., 2013).

Os pacientes foram submetidos a uma série de 5 peelings de ácido glicólico, começando 2 semanas após o início das aplicações diárias do creme TC. As avaliações de eficácia e segurança foram feitas nas semanas 6 e 12. As leituras objetivas do medidor de melanina foram usadas para determinar a melhora na hiperpigmentação. Um total de 20 pacientes do sexo feminino foi registrado. Na semana 6, houve uma melhora média de 40% na hiperpigmentação e, na semana 8, a melhora média foi de 80%. A incidência e a gravidade do eritema, da descamação, do ressecamento, da ardência/queimação, do edema e das telangiectasias foram registradas para cada paciente. A maioria dos relatos foi de gravidade leve e nenhum foi grave. As respostas da pesquisa com os pacientes indicaram que a maioria deles estava satisfeita com o tratamento e os resultados. De acordo com os autores, os resultados demonstraram que a fórmula combinada teve efeitos semelhantes ao ácido glicólico, sem diferença estatística na melhora entre os dois grupos. Contudo, o desconforto dos pacientes foi significativamente reduzido após o uso da fórmula combinada. (Rendon et al., 2008).

Ácido kójico

O ácido kójico ($C_6H_6O_4$) obtém-se pela fermentação do arroz com *Aspergillus oryzae*. Este ativo é considerado um agente despigmentante eficaz, podendo ser combinado com outros ácidos, como o ácido glicólico, para potencializar seus efeitos, mas não em combinação com outros agentes despigmentantes. Por ser anti-irritante, não fotossensível e não citotóxico, pode ser utilizado como substituto da hidroquinona em casos de sensibilidade à hidroquinona. Além disso, tem a vantagem de ser solúvel em água, etanol e acetona. Atua inibindo a tirosinase, a enzima chave na formação da melanina, por íons de cobre no sítio ativo da enzima quelante e, adicionalmente, é capaz de reduzir a melanina e seus principais monômeros precursores. As concentrações comumente usadas são de 1% a 3%, os resultados dependem do tipo do fototipo, do tipo de pele e da intensidade da pigmentação (Azevedo; Andreassa; Lubi, 2017).

Ácido ascórbico

O ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$) também conhecido como vitamina C, é um agente despigmentante e devido à sua reduzida estabilidade química, foi substituído por seu derivado ascorbil fosfato de magnésio na concentração de 5% a 10% para inibir a formação de melanina. Seu mecanismo de ação é inibir a tirosinase e inibir a produção de melanina, reduzindo assim a melanina. Para melhor penetração desse agente pigmentante na pele, pode ser utilizado em combinação com correntes elétricas de baixa intensidade, como a iontoforese, para resultados mais efetivos (Bortolan; Lubi, 2017).

Não há estudos publicados que demonstrem a eficácia do ácido ascórbico para o melasma por si só. Entretanto, a vitamina C é considerada uma das alternativas no tratamento da hiperpigmentação e pode-se dizer que é um potente antioxidante,

atua combatendo os radicais livres, atua no processo de síntese do colágeno, auxilia na oxigenação das células, com clareamento e agentes rejuvenescedores. Seu uso pode ser associado a outras técnicas, como a microcorrente, para obtenção de resultados notáveis (Dias et al., 2017).

Hidroquinona

A hidroquinona (C₆H₆O₂) é um derivado fenólico utilizado no tratamento agudo de distúrbios de hiperpigmentação causados por depósitos de melanina. Tem efeitos citotóxicos nos melanócitos e pode causar irritação na pele, como queimação e vermelhidão. Além disso, altas concentrações dessa substância podem causar escurecimento com o uso contínuo. O mecanismo de ação desse agente despigmentante baseia-se na inibição da atividade da tirosinase, impedindo-a de converter a tirosina em dopa, que converte a dopa em dopaquinona e, posteriormente, em melanina (Araújo; Mejia, 2013).

A hidroquinona é usada apenas topicamente como agente despigmentante. Uma camada fina é aplicada com a ponta dos dedos e esfregada no rosto (ou em outras áreas afetadas) 1 a 2 vezes ao dia durante 3 a 6 meses. Se não houver resultados após 2 a 3 meses, a hidroquinona deverá ser descontinuada. É essencial aplicar hidroquinona uniformemente em todo o rosto para evitar pigmentação irregular e usar simultaneamente protetor solar para proteger da luz ultravioleta prejudicial, que aumenta a pigmentação. Os médicos recomendaram interromper o tratamento após esse período por alguns meses antes de reiniciá-lo para diminuir o risco de efeitos colaterais. Também pode ser aplicado apenas nos finais de semana ou três vezes por semana para terapia de manutenção mais prolongada e com complicações mínimas. (Sofen et. al., 2016).

Não há estudos publicados que demonstrem a eficácia do hidroquinona para o melasma por si só, porém outros mecanismos secundários existentes são a redução da atividade proliferativa dos melanócitos devido à inibição da síntese de DNA e RNA nos melanócitos; indução de alterações na estrutura da membrana das organelas dos melanócitos e degradação acelerada dos melanossomas; destruição dos melanócitos. Está disponível na forma de creme (5-10%), loção (2%) e solução (3%), e na concentração de 2%, é eficaz no tratamento de manutenção da hiperpigmentação com baixa incidência de efeitos adversos reações (Araújo; Mejia, 2013).

A hidroquinona está disponível em 2% sem receita ou 4% prescrita (Stephens et. al., 2018). Estudos demonstraram que resultados máximos ocorrem quando se utiliza hidroquinona como terapia combinada com retinóide e corticosteróide. O creme de combinação tripla mais utilizado é composto por hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e acetato de fluocinolona 0,01% (Sofen et. al., 2016). Cerca de 35% a 45% da hidroquinona é absorvida sistemicamente após o uso tópico (Bozzo et. al., 2011).

Ácido mandélico

Ácido Mandélico ($C_6H_5CH(OH)CO_2H$) é considerado um dos AHAs de maior peso molecular, derivado da hidrólise do extrato de amêndoa amarga. Em comparação com outros ácidos AHA, ele é o mais suave e, portanto, o mais adequado para peles sensíveis (Silva; Fernandez; 2019). Na hiperpigmentação, o produto age sobre a melanina já depositada na superfície epidérmica, atuando também inibindo a produção de melanina pelos melanócitos, ajudando a promover a remoção efetiva da hiperpigmentação (Barbosa; Guedes, 2018).

Não há estudos publicados que demonstrem a eficácia do ácido mandélico para o melasma por si só. Entretanto, quando combinado com o ácido salicílico, o ácido mandélico pode ser uma maneira eficaz de tratar qualquer tipo de hiperpigmentação. O ácido mandélico é frequentemente usado em peelings químicos devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à sua compatibilidade com outros tipos de ingredientes e tratamentos (Sarkan et al., 2012). É recomendado utilizar este ácido no peeling com a porcentagem de 5% a 10%, com intervalos de no mínimo 15 dias. (Rosa; Lubi, 2012).

Existem diversas propostas de tratamento com os mais variados tipos de ativos e procedimentos. Contudo, os produtos tópicos são a forma mais conveniente de se iniciar o tratamento. Por este fato, o tema é de especial relevância para o profissional farmacêutico e biomédico, já que a insatisfação com a hiperpigmentação é frequente, podendo a gravidade variar de acordo com cada um (Oliveira & Paiva, 2016; Taskin, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melasma é uma das entidades esteticamente desagradáveis, comuns e continua a ser um problema de difícil tratamento. O melasma não tem cura, mas pode ser controlado. O tratamento isolado da hiperpigmentação não trará benefícios duradouros; portanto, é necessária uma terapia combinada que aborda o fotoenvelhecimento, a proteção contra a luz e o pigmento de melanina.

Os estudos acima demonstraram diferentes agentes despigmentantes tópicos que têm sido usados isoladamente ou em combinação com resultados variados, mas nenhum agente provou ser totalmente eficaz na prevenção e tratamento do melasma.

Produtos clareadores a base de hidroquinona, retinóides, corticóide, ácido azelaico ou outros ácidos, como ácido kójico, glicólico e salicílico são uma boa opção para o melasma. O peeling é outro tratamento indicado. Os fibroblastos fotoenvelhecidos têm sido sugeridos como uma importante fonte de fatores melanogênicos que estão envolvidos na regulação da pigmentação. Além desses há a microdermoabrasão, o microagulhamento e a luz intensa pulsada.

A resposta ao tratamento depende de vários cursos de qualquer procedimento escolhido, portanto, os pacientes devem estar cientes de que a melhora é lenta,

exigindo várias sessões e manutenção contínua. A condição é mais passível de tratamento se for tratada desde o início de sua evolução.

Após receber o tratamento adequado, o melasma pode recidivar com a exposição ao sol de verão ou devido a mudanças nos fatores hormonais ou endógenos. Assim, é melhor que os pacientes sejam orientados sobre a cronicidade da condição para que sejam alcançadas metas realistas de tratamento que deve ser completado com produtos home care que contenham sempre ativos para clareamento e para ativação da circulação local, incluindo também o uso de fotoprotetores. Também deve ser lembrado que as orientações para modificar o estilo de vida do paciente, como boa nutrição, evitar fumar, praticar atividade física e dormir o suficiente, desempenham um papel importante na elaboração de qualquer plano de tratamento para o paciente.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. et al. Peeling with retinoic acid in micro emulsion for treatment of melasma: A double-blind randomized controlled clinical study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2 out. 2023.

ARAÚJO, I. L.; MEJIA, D. P. M. Peeling químico no tratamento de hiperpigmentações. **Goiânia: Faculdade Cambury**, 2013.

AZEVEDO, A.; ANDREASSA, I. A.; LUBI, N. Ácido kojico para tratamento de hiperpigmentação periorbitária. **Curitiba**, 2017.

BARBOSA, K. L.; GUEDES, M. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas, Brasília**, V.30, N.2, abril. 2018.

BAREL, André O.; PAYE, Marc; MAIBACH, Howard I. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**. 2001.

BERNADO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. Pele: Alterações Anatômicas e Fisiológicas do nascimento a maturidade. **Minas Gerais, Rev. Saúde em foco**, Ed. 11, 2019.

BORGES, F.S. **Dermato-Funcional: Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas**. 2 ed. **São Paulo: Phorte**, 2010.

BORTOLAN, L. V.; LUBI, N. Estudo do ascorbil fosfato de magnésio associado a iontoforese na hiperpigmentação periorbitária. **Universidade Tuiuti do Paraná. Monografia de conclusão de curso de Biomedicina. Curitiba**, 2017.

BOUKARI F, JOURDAN E, FONTAS E, et al. Prevenção de recidivas de melasma com filtro solar combinando proteção contra UV e comprimidos de onda curtos de luz visível: um estudo comparativo randomizado prospectivo. **J Am Acad Dermatol** 2015.

BOZZO P, CHUA-GOCHECO A, EINARSON A. Segurança de produtos para a pele durante a gravidez. **Pode Médico Fam.** junho de 2011.

CHAVES, J. R; PEREIRA, P. C. Efeitos do Peeling Químico no Tratamento de Melasma: Impacto na qualidade de vida. **Revista Científica da FEPI-Revista Científica@ Universitas**, v. 5, n. 2, 2018.

CHOUDHARY, S.; DHANDE, S.; SINGH, A. L. Evaluation of various chemical peels in facial melanoses. **Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology**, v. 3, n. 2, p. 85-87, 2017.

DAYAL, S. et al. Clinical efficacy and safety of 20% glycolic peel, 15% lactic peel, and topical 20% vitamin C in constitutional type of periorbital melanoses: a comparative study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 367–373, 6 jul. 2016.

DESHPANDE, et al. Cross-sectional study of psychiatric morbidity in patients with melasma. **Indian journal of psychiatry**, v. 60, n. 3, p. 324, 2018.

DELAY, C. E.; LOPES, M. S. Peeling de Ácido Mandélico Associado ao Algowhite no Clareamento Cutâneo. **Monografia (Bacharelado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba**, 2018

DIAS, E. S. et al. Microcorrente Associada à Vitamina C na Hiperpigmentação Periorbital: Um estudo de caso. **Id online Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 11, n. 35, 2017.

DOMINGUEZ AR, et. al. Melasma em pacientes latinos: adaptação transcultural e validação de questionário de qualidade de vida em espanhol. **J Am Acad Dermatol**. 2006.

ESPÓSITO, A. C. C. et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 40, n. 4, p. 420–424, 25 jul. 2018.

FILONI A, MARIANO M, CAMELI N. Melasma: Como os hormônios podem modular a pigmentação da pele. **J Cosmet Dermatol** 2019.

FLECK MPA, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. **Rev Saúde Pública**. 2000.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6ª edição - **São Paulo: Atlas**, 2008.

GIL, A.C. Como elaborar projetos de pesquisa. 5ed. **Atlas, São Paulo, SP, Brasil**, 2010.

GIMÉNEZ GARCÍA RM, CARRASCO MOLINA S. Hiperpigmentação induzida por drogas: revisão e série de casos. **J Am Board Fam Med** 2019.

GONCHOROSKI, D. D.; CÔRREA, G. M. Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. **Infarma**, v. 17, n. 3/4, p. 84-88. 2005.

GUPTA M, DOOLAN BJ, MANUNGO F. Diagnóstico de melasma e ferramentas diagnósticas. **Opiniões e progresso em dermatologia cosmética** 2020.

HANDEL AC, MIOT LD, MIOT HA. Melasma: Uma revisão clínica e epidemiológica. **An Bras Dermatol** 2014.

KAMAL, et. al. Lasers, lights, and compounds for melasma in aesthetics. **Clinics in dermatology**, 2021.

KARIMI, K.; REIVITIS, A. Lifting the Lower Face with an Absorbable Polydioxanone (PDO) Thread. **J Drugs Dermatol.**, sep 1; v. 16, n. 9, p. 932-934, 2017.

LEONARDI RICCI, G.; MATHEUS MARTINS, L.G.; KUREBAYASHI KEIDI, A. Cosmetologia aplicada, **Livraria e Editora Medfarma**, ED. 2005.

LÜDKE, M. ANDRÉ, M. E. D. A. Pesquisa em educação: abordagens qualitativas. **São Paulo: EPU**, 2013.

MARIEB, E. N. Human anatomy & physiology. **Oxford, UK: Wiley-Blackwell**, 2004.

MCGRATH, J. A.; UITTO, J. Anatomy and Organization of Human Skin. In Rook's Textbook of Dermatology, Pp. 1–53. **Oxford, UK: Wiley-Blackwell**, 2010.

MEDEIROS, J. K. G. et al. Combinação terapêutica no tratamento do Melasma. **Pernambuco: CuidArte Enfermagem**, 2016.

MENEGUIN, et al. Comparison of generic and specific instruments to assess the quality of life in patients with melasma. **BMC Medical Research Methodology**, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2022.

MENDES, P.; GALVÃO, C. M. Use of the Bibliographic Reference Manager in the Selection of Primary Studies in Integrative Reviews. **Text & Context - Enfleurance** [online]. 28, e20170204, 2019.

NARDIN,P.; GUTERRES,S. S. ALFA-HIDROXIÁCIDOS: APLICAÇÕES COSMÉTICAS E DERMATOLÓGICAS. 1999.

NASCIMENTO, R. Perfil do uso de dermocosméticos em uma farmácia magistral em João Pessoa. **Trabalho de Conclusão de Curso oferecido ao curso de farmácia da Universidade Federal da Paraíba**,2014.

OAKLEY A, DOOLAN BL, GUPTA M. 2020. Melasma. **Hamilton, NZ: DermNet NZ, 2020.**

OLIVEIRA, G. A.; PAIVA, A. R. Causas e tratamento da hiperpigmentação periorbital. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 133–139, 2016.

ORTONNE JP, et al. Uma pesquisa global sobre o papel da radiação ultravioleta e as influências hormonais no desenvolvimento do melasma. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2009.

PASSERON T, PICARDO M. Melasma, um distúrbio de fotoenvelhecimento. Melanoma de células pigmentares **Res** 2018.

PIMENTEL, A. D. Peeling, máscaras e acne: seus tipos e passo a passo do tratamento estético. **São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2008.**

RENDON M, CARDONA LM, BUSSEAR EW, BENITEZ AL, COLÓN LE, JOHNSON LA. Successful treatment of moderate to severe melasma with triple-combination cream and glycolic acid peels: a pilot study. **Cutis**. Nov 2008.

RITTER CG, FISS DV, BORGES DA COSTA JA, DE CARVALHO RR, BAUERMANN G, CESTARI TF. Melasma extrafacial: estudo caso-controle clínico, histopatológico e imuno-histoquímico. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2013.

ROSA, CRISTIANE, LUBI, NEIVA. Utilização do ácido mandélico no clareamento de melasmas em fototipos elevados, 2012.

SARKAR R, BANSAL S, GARG VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. **J Cutan Aesthet Surg**. Oct;5(4):247-53, 2012.

SARKAR R, JAGADEESAN S, BASAVAPURA M S, et al. Características clínicas e epidemiológicas do melasma: um estudo transversal multicêntrico da Índia. **Int J Dermatol**, 2019.

SARKAR R, PURI P, JAIN RK, SINGH A, DESAI A. Melasma em homens: um estudo clínico, etiológico e histológico. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2010.

SHETH VM, PANDYA AG. Melasma: uma atualização abrangente: parte I. **J Am Acad Dermatol**. 2011.

SILVA JUNIOR, A. A.; SILVA, R. P.; SILVA, V. L.; PAULINO, E. N. Tratamento da Acne Vulgar a Partir de Peelings Químicos e Principais Ácidos Aplicados. Monografia (Bacharelado) - Universidade Federal de Pernambuco, Caruaru, 2017.

SOFEN B, PRADO G, EMER J. Melasma e Hiperpigmentação Pós-Inflamatória: Atualização de Manejo e Opinião de Especialistas. **Letra de Terapia da Pele**. Janeiro de 2016.

SOUZA, D. C. M. et al. Comparação entre ácido tioglicólico 2.5%, hidroquinona 2%, haloxyl 2% e peeling de ácido glicólico 10% no tratamento da hiperpigmentação periorbital. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 5, n. 1, p. 46-51, 2013.

SOUZA, M. **Introdução à Farmacologia e à Cosmetologia**. Brasília, 2011.

SOUZA, M. T. S; SILVA, M. D; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Rev. Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STEPHENS TJ, BABCOCK M, BUCAY V, GOTZ V. Avaliação de rosto dividido de uma espuma iluminada com vários ingredientes versus um controle de referência em mulheres com pele facial fotodanificada. **J Clin Aesthet Dermatol**. outubro de 2018.

TAYLOR SC. Epidemiologia das doenças de pele em populações étnicas. **Clínica Dermatol**. 2003.

TRIVIÑOS, A. N. S. Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação. **São Paulo: Atlas**, 2015.

TOVAR-GARZA, et. al. Melasma treatment: an evidence-based review. **American journal of clinical dermatology**, v. 21, n. 2, p. 173-225, 2020.

WANG, Y. et al. The Application of Skin Care Product in Melasma Treatment. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 14, p. 1165–1171, set. 2021.