

Artigo Original

Autores:

Ana Paula Dornelles Manzoni^{1,2}
 Fabiane Kumagai Lorenzini^{1,2}
 Caroline Lipnharski^{1,2}
 Magda Blesmann Weber^{1,2}
 Juliana Fontoura Nogueira^{1,2}
 Karoline Rizzati^{1,2}

¹ Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Ana Paula Dornelles Manzoni
 Av. Tarso Dutra, 565/1513
 Bairro Petrópolis
 90690-140 Porto Alegre (RS), Brasil.
 E-mail: apmanzoni@gmail.com

Data de recebimento: 30/06/2019

Data de aprovação: 18/08/2019

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Estudo comparativo, *split face* entre luz intensa pulsada com modo *pulse-in-pulse* e *peeling* de ácido retinoico 5% para o tratamento do melasma

Comparative split-face study between pulse-in-pulse intense pulsed light therapy and 5% retinoic acid peel for melasma treatment

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131420>

RESUMO

Introdução: Melasma é uma dermatose com alta prevalência, que possui inúmeras alternativas terapêuticas, porém tende a ser um desafio terapêutico por sua natureza refratária e recidivante.

Objetivo: Comparação entre a luz intensa pulsada na modalidade *pulse-in-pulse* (LIP-PIP) e o *peeling* de ácido retinoico (PAR) para o tratamento do melasma.

Métodos: Foram realizadas seis sessões quinzenais de LIP-PIP na hemiface esquerda e três sessões mensais PAR na hemiface direita. Foram aplicados os questionários Índice de Gravidade para o Melasma (MASI) e MelasQol antes e um mês após a última sessão do tratamento.

Resultados: Redução de cerca de 33% no MASI da hemiface com PAR e de 35% na hemiface com LIP-PIP, mostrando melhora significativa do melasma com ambos os métodos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Ambos os métodos foram bem tolerados pelas pacientes, porém o PAR apresentou mais relatos de efeitos adversos que o LIP-PIP. Houve melhora significativa na qualidade de vida das pacientes estudadas com os dois métodos terapêuticos.

Conclusões: O PAR e o LIP-PIP são efetivos para o tratamento do melasma e para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Não houve diferença estatística entre os métodos em relação ao clareamento da lesão e à qualidade de vida de seus portadores.

Palavras-Chave: *Abrãção química; Luz; Melanose; Retinoides*

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a highly common dermatosis that has numerous therapeutic alternatives but tends to be a therapeutic challenge due to its refractory and relapsing nature.

Objective: Comparison between intense pulsed light with pulse-in-pulse mode (IPL-PIP) and retinoic acid peel (RAP) for melasma treatment.

Methods: We conducted six bi-weekly IPL-PIP sessions in the left hemiface and three-monthly RAP sessions in the right hemiface. The Melasma Area and Severity Index (MASI) and MelasQol questionnaires were applied before and one month after the last treatment session.

Results: We observed a reduction of approximately 33% in hemiface MASI with RAP and of 35% in hemiface with IPL-PIP, showing significant improvement of melasma with both methods. There was no statistically significant difference between the two groups. Both practices were well tolerated by patients, but RAP had more reports of adverse events than IPL-PIP. There was a substantial improvement in the quality of life of the patients with both therapeutic methods.

Conclusions: RAP and IPL-PIP are effective in treating melasma and improving patients' quality of life. There was no statistical difference between the methods concerning lesion clearance and quality of life of patients.

Keywords: *Chemexfoliation; Light; Melanosis; Retinoids*

INTRODUÇÃO

O melasma é uma dermatose benigna e adquirida, cuja prevalência pode chegar até 24% em mulheres de algumas populações.¹ Caracteriza-se por manchas hiperpigmentadas e assintomáticas em áreas fotoexpostas. É mais comum no sexo feminino e em pacientes com fototipos mais altos. Fatores genéticos, hormonais, vasculares, luz visível e luz ultravioleta são tidos como os principais fatores causais.² Segundo a literatura, esta dermatose, apesar de assintomática e de curso benigno, provoca significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (QoL), interferindo nos âmbitos psicossocial, familiar e profissional.³

Devido à sua natureza refratária e recorrente, o melasma pode ser um desafio terapêutico. Apesar de existirem inúmeras opções terapêuticas, nenhuma é considerada com potencial de melhora total e definitiva. A resposta aos tratamentos é muito variável entre os pacientes, necessitando, na maioria das vezes, de combinações de métodos e individualização de acordo com a tolerabilidade e resposta clínica.⁴ Assim, o objetivo deste estudo é comparar efetividade, tolerância, efeitos adversos e qualidade de vida de pacientes com melasma tratados em uma hemiface com uma opção tradicional e vastamente conhecida (peeling de ácido retinoico- PAR) com uma opção promissora, mas ainda pouco estudada (luz intensa pulsada tipo pulse-in-pulse - LIP-PIP). Esta tecnologia emite a mesma onda que a LIP, mas fraciona a duração de pulso de 10ms em 100 subpulsos de 40µs. Por meio destes pulsos fracionados, o PIP pode remover de forma mais suave a pigmentação indesejada sem agravar ou exacerbar o melasma.⁵

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico monocêntrico split-face em 17 pacientes com melasma. Os critérios de inclusão foram a presença de lesões clinicamente típicas de melasma, localizadas na face, bilaterais, em pacientes com fototipo de Fitzpatrick entre I e IV.² Os critérios de exclusão foram gravidez, lactação, uso de medicações orais que influenciassem o tratamento do melasma (como, por exemplo, contraceptivos orais), clareadores e laser ou tratamento com luz para melasma por seis meses antes da inclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (UFCSA) e todas as pacientes assinaram termo de consentimento esclarecido.

A face foi higienizada com solução aquosa de clorexidina 2% e gaze. Na hemiface do LIP-PIP (Multiwave Laser Toning of LMG Solon, Guaxupé, MG, Brasil.), foi aplicada uma fina camada de gel à base de água e iniciada a sessão com 550 a 800nm de comprimento de onda, fluência de 12 a 15J/cm², com duas a três passadas até a obtenção de um eritema leve que desapareceu em aproximadamente 40 segundos. Os tratamentos foram administrados na hemiface esquerda em intervalos de duas semanas com um total de seis sessões de LIP-PIP. A hemiface direita foi tratada usando-se o PAR a 5% uma vez por mês para um total de três sessões. Os pacientes foram orientados a lavar o PAR com água e sabonete após seis horas da sua aplicação. Após cada sessão, os pacientes receberam uma ficha com orientações e cuidados a serem adotados após o procedimento, principalmente fotoproteção rigorosa de 4/4 horas com Minesol Actif[®] FPS 80 (Johnson &

Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda, São Paulo, SP, Brasil) fornecido pelos pesquisadores e que não fossem utilizadas outras medicações tópicas além dessa. Nesta mesma ficha, os pacientes deveriam descrever possíveis efeitos colaterais, caso ocorressem.

Dois pesquisadores avaliaram o escore MASI modificado no início do protocolo e um mês após o último tratamento, e os pacientes responderam a um questionário de qualidade de vida (MelasQoL-BP).^{3,6}

A análise estatística foi realizada por meio das distribuições absoluta e relativa bem como pelas medidas de tendência central e de variabilidade. Sobre a comparação das médias avaliadas ao longo do seguimento, realizou-se o estudo da normalidade da distribuição dos dados por meio do teste de *Shapiro Wilk*. Na comparação das variáveis contínuas entre dois grupos dependentes (avaliação pré e pós-tratamento bem como comparação entre as hemifaces) foram utilizados os testes *t-Student* e *Wilcoxon*. A magnitude das diferenças foi calculada a partir do tamanho do efeito (*effect size*), em que um tamanho do efeito de 0,20 - 0,49 foi considerado pequeno; 0,50 - 0,79, efeito moderado; e $\geq 0,80$, efeito de grande magnitude. Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, 2008) para Windows, sendo que, para critérios de decisão estatística, adotou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

O estudo comparativo entre tratamento de melasma com LIP-PIP e o PAR 5% contou inicialmente com a participação de 17 pacientes. Uma foi excluída após a primeira sessão porque apresentou hiperpigmentação pós-inflamatória no lado submetido ao LIP-PIP. Outras duas pacientes foram excluídas do estudo por perda de seguimento durante o trabalho. Portanto, os resultados foram analisados com base em uma amostra de 14 pacientes do sexo feminino, com idades entre 32 e 47 anos (média de 41 anos e $DP \pm 4,6$) e predominância do fototipo III de Fitzpatrick em 43% das pacientes (Tabela 1).

A análise dos índices do MASI pré e pós-tratamento mostrou uma melhora significativa do melasma com ambas as modalidades terapêuticas ($p=0,002$). A mesma redução significativa da gravidade foi evidenciada na análise individual de cada hemiface com sua respectiva intervenção, $p=0,001$ para PAR e

TABELA 1: Distribuição absoluta e relativa por idade e fototipo

Variáveis	Amostra total (n=14)	
	41 ± 4.6 (32 - 47)	
Idade (média ± desvio- padrão)		
Fototipo	N.	%
I	2	14.3
II	2	14.3
III	6	43
IV	4	28.5

$p=0,012$ com o LIP-PIP. Houve uma discreta superioridade de 2% na melhora do melasma com LIP-PIP, mas sem significância estatística (Tabela 2).

Os efeitos adversos ocorridos com ambas as técnicas estão descritos na tabela 3. O PAR apresentou significativamente mais ardor (78,5% dos pacientes; $p=0,047$) e descamação (100% dos pacientes; $p=0,001$) do que a técnica do LIP-PIP (ardor em

21,4% dos pacientes e descamação em nenhum paciente). Sobre os demais eventos indesejados, as diferenças observadas entre os tratamentos não se mostraram significativas.

Quanto à avaliação da qualidade de vida das pacientes com melasma, houve uma melhora significativa com ambos os tratamentos ($p=0,045$) demonstrada por meio da redução de cerca de 20% do escore do MelasQoL-BP. O tamanho de efeito

TABELA 2: Média, desvio-padrão e mediana do MASI nas avaliações pré e pós-uso de LIP-PIP na hemiface esquerda e PAR na hemiface direita para o tratamento do melasma

Melasma Area and Severity Index (MASI)	Avaliações (n=14)							Diferença Pós-Pré ^G	
	Pré-tratamento			Pós-tratamento					
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	$p\emptyset$		Cohen' D ^B
MASI Média PAR-PIP	8.4	4.0	7.5	5.5	3.4	4.5	0.002	-0.719	-2.9 (34.5%)
MASI PAR	8.5	4.2	8.0	5.7	3.5	5.0	0.001	-0.667	-2.8 (32.9%)
MASI PIP	8.3	4.2	8.0	5.4	3.3	5.0	0.012	-0.709	-2.9 (34.9%)
$p\emptyset$		>0.999			0.896				

\emptyset : Teste de Wilcoxon;

B: Estimativa do tamanho do efeito do pós-tratamento em comparação com o pré-tratamento: avaliação

G: Diferença entre as médias pré e pós-tratamento - n (%)

TABELA 3: Distribuição absoluta e relativa dos efeitos adversos relatados pelos pacientes

Efeitos adversos	Hemifaces direita e esquerda				p (valor) [§]
	PAR 5%		LIP-PIP		
	n	%	n	%	
Eritema					0.874
Não	10	71.42	13	92.85	
Sim	4	28.68	1	8.25	
Crostas					>0.999
Não	11	78.57	14	100.0	
Sim	3	21.42	0		
Descamação					0.001
Não	0	0	14	100	
Sim	14	100.0	0	0	
Dor					>0.999
Não	12	85.71	14	100.0	
Sim	2	14.28	0		
Queimação					0.037
Não	3	21.42	13	92.85	
Sim	11	78.57	1	8.25	
Hiperchromia					---
Não	14	100.0	14	100	
Sim	0	0	0	0	

[§] McNema Teste

do tratamento do melasma sobre a qualidade de vida dos pacientes foi classificado como moderado ($d_{Cohen} = 0,641$) (Figura 1 e Tabela 4).

DISCUSSÃO

O melasma é considerado uma dermatose crônica que possui inúmeras opções terapêuticas, mas nem sempre suficientes para obter uma melhora satisfatória e duradoura.^{4,7} Ao longo das últimas décadas, estudos demonstraram que a sua presença vai muito além de uma simples alteração de cunho estético para uma dermatose de importante impacto na qualidade de vida de seus portadores.^{3,8} Assim, seguimos buscando novas opções terapêuticas que sejam promissoras e efetivas para o seu tratamento.

No melasma, o laser de alta fluência e os tratamentos com LIP para tratar pigmentos não são úteis, porque podem agravar o melasma.⁵ O PIP não eleva a temperatura do tecido alvo o

suficiente para destruí-lo, aumentando gradualmente a temperatura da pele, sendo mais seguro do que a LIP convencional. Aplica fluência muito baixa e não destrói melanócitos ativos com melanossomos.^{5,9} Experiência anterior demonstrou que o PIP induziu melhora clínica com menos sessões de tratamento (4-6), e pode ter o benefício adicional de evitar possíveis efeitos adversos.⁹ Optamos por utilizar o PAR 5% como controle do sistema PIP por ser uma alternativa de tratamento tradicional, bem conhecida, efetiva e cientificamente documentada para o melasma.^{10,11}

Nosso estudo demonstrou uma significativa melhora do melasma com ambas as modalidades de tratamento na análise do Índice de Gravidade para o Melasma (MASI), porém sem superioridade entre os dois métodos de intervenção. Contudo, o sistema PIP demonstrou uma discreta superioridade de 2% sobre o PAR, o que pode representar uma tendência à significância com o aumento da amostra estudada.

O PAR apresentou significativamente mais efeitos adversos que o PIP. Este fato foi representado pela presença do ardor e da descamação já bem descritos e esperados com o PAR. Apesar de muito frequentes, foram descritos como leves e transitórios. Já na avaliação dos parafeitos do PIP, somente uma paciente referiu eritema leve, sendo claramente um procedimento muito confortável e sem tempo de recuperação para o retorno às atividades cotidianas. Todavia, é importante lembrar que uma paciente foi excluída do estudo após uma sessão de PIP devido à nítida presença de hiperpigmentação pós-inflamatória na hemiface onde foi aplicado este tratamento. Além de suspendermos o seu seguimento no estudo, foram recomendados o uso tópico de hidroquinona 4% e a fotoproteção rigorosa. Em aproximadamente 15 dias, a paciente já apresentou melhora total dessa discromia.

Neste estudo, também avaliamos o impacto na qualidade de vida (QoL) dos pacientes, secundária ao melasma, e nossos achados corroboraram a literatura mundial mostrando o seu decréscimo. Após o tratamento, ocorreu uma significativa melhora da qualidade de vida das pacientes do estudo, mensurada com impacto moderado. Este fato reforça a importância de oferecermos sempre algumas opções terapêuticas aos pacientes, independentemente da melhora total ou parcial, porque, apesar de seu curso crônico e recidivante, os pacientes experimentam a melhora na sua qualidade de vida.

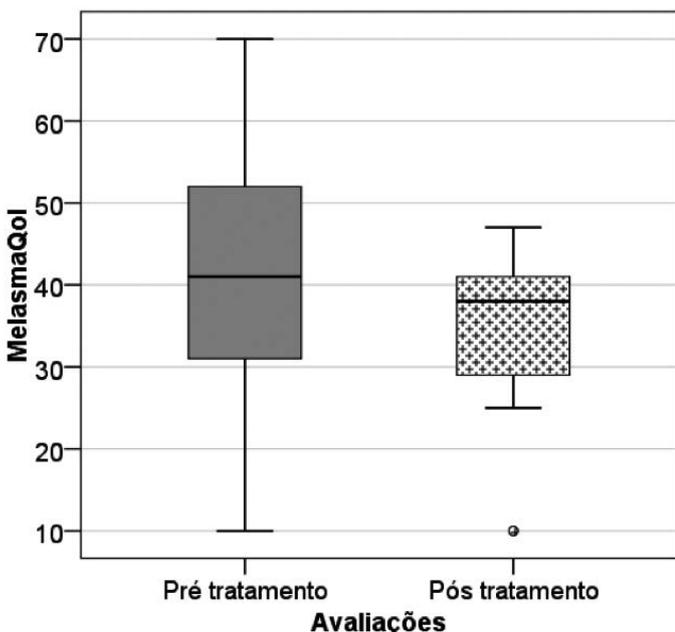


FIGURA 1: Avaliação da qualidade de vida de pacientes com melasma antes e após o tratamento (Diagrama de caixa)

TABELA 4: Média, desvio-padrão e medianas para as avaliações da qualidade de vida realizadas pré e pós-intervenção

Variáveis	Avaliações (n=14)						p (valor)
	Pré-tratamento			Pós-tratamento			
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
Qualidade de vida (MelasQoL-BP)	42.2	14.9	41.0	33.7	11.6	38.0	0.045Ø
Cohen's D ^A							0.641

Ø: Wilcoxon Teste;

Variável com distribuição assimétrica (Shapiro Wilk <0,100)

A: Tamanho estimado do efeito pós-tratamento em comparação ao pré-tratamento

CONCLUSÃO

Tanto o PAR 5% quanto o sistema PIP são opções significativamente eficazes para o tratamento do melasma. Apesar de uma discreta tendência de superioridade do LIP-PIP sobre o PAR, não foi encontrada diferença significativa entre eles. Quanto aos efeitos colaterais, o PAR é acompanhado signifi-

cativamente por ardor e descamação, porém de forma leve e transitória. Já o PIP não apresenta desconforto e não necessita de tempo de recuperação por parte dos pacientes, porém é uma opção terapêutica de maior custo, além de uma paciente ter apresentado hiperpigmentação pós-inflamatória. Ressaltamos a necessidade de que mais estudos com amostras maiores sejam feitos. ●

REFERÊNCIAS

1. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, et al. Medical management of melasma: A review with consensus recommendations by Indian pigmented expert group. *Indian J Dermatol* 2017;62(6):558-77.
2. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82
3. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguim S. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):422-8.
4. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*. 2017;56(9):902-8.
5. Chung JY, Choi M, Lee JH, Cho S, Lee JH. Pulse in pulse intense pulsed light for melasma treatment: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2014;40(2):162-8.
6. Pandya AG, Hynan LS, Bhole R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83.
7. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11-20.
8. Ikino JK, Nunes DH, da Silva VPM, Fróde TS, Sens MM. Melasma and measure of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):196-200.
9. Yun WJ, Lee SM, Han JS, Lee SH, Chang SY, Haw S, et al. A prospective, split-face, randomized study of the efficacy and safety of a novel fractionated intense pulsed light treatment for melasma in Asians. *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(5):259-66.
10. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):359-76.
11. Magalhães GM, Borges MFM, Queiroz ARC, Capp AA, Pedrosa SV, Diniz MS. Double-blind randomized study of 5% and 10% retinoic acid peels in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on the quality of life. *Surg Cosmet Dermatol* 2011;3(1):17-22.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ana Paula Dornelles Manzoni |  ORCID 0000-0001-6184-4440

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Fabiane Kumagai Lorenzini |  ORCID 0000-0001-6365-8705

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Caroline Lipnharski |  ORCID 0000-0002-6902-6909

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Magda Blesmann Weber |  ORCID 0000-0001-5885-5851

Aprovação da versão final do manuscrito.

Juliana Fontoura Nogueira |  ORCID 0000-0001-8462-2269

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Karoline Rizzati |  ORCID 0000-0002-4327-535X

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.