

Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma

Double-blind comparative study of hydroquinone and ursine grape extract in the treatment of melasma

RESUMO

Introdução: Melasma é hiperpigmentação adquirida e progressiva em áreas fotoexpostas. Seu tratamento continua sendo um desafio por ser dermatose recorrente e refratária.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do Skin Whitening Complex no tratamento do melasma facial, e compará-lo à hidroquinona.

Pacientes e Métodos: Estudo duplo-cego comparativo com 13 mulheres portadoras de melasma. Todas receberam duas formulações diferentes, identificadas como “lado direito da face” e “lado esquerdo da face”, que foram aplicadas duas vezes ao dia durante 90 dias consecutivos. Apenas o farmacêutico responsável tinha conhecimento do conteúdo. Para análise estatística foram realizados os testes de Wilcoxon e χ^2 de McNemar-Bowker.

Resultados: Das 13 pacientes, 10 apresentaram melhora clínica global do melasma. Na hemiface tratada com hidroquinona a 4%, a melhora foi total em quatro pacientes, e parcial em seis ($p = 0,004$). Na hemiface tratada com Skin Whitening Complex 5%, a melhora foi total em duas pacientes, e parcial em seis ($p = 0,007$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos ($p = 0,223$).

Conclusões: Embora o tratamento com hidroquinona 4% apresente melhor resultado clínico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. O SWC 5% mostrou-se eficiente e seguro no tratamento do melasma.

Palavras-chave: melanose/terapia; hiperpigmentação; hidroquinonas.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is an acquired and progressive hyperpigmentation of photoexposed areas. For being a recurrent and refractory dermatosis, its treatment continues to be a challenge.

Objective: To evaluate the efficacy and security of the Skin Whitening Complex in the treatment of the facial melasma, and to compare it to the hydroquinone.

Materials and methods: Double-blind Comparative study of 13 women bearers of melasma. All received two different formulations, labelled as “right side of the face” and left “side of the face”. The formulations were applied twice a day for 90 consecutive days. Only the pharmacist responsible for the formulations had knowledge of their content. The tests of Wilcoxon and χ^2 of McNemar-Bowker were employed in the statistical analysis.

Results: Ten of the 13 patients presented the global clinical improvement of the melasma. Four patients presented total improvement and six ($p = 0004$) presented partial improvement in the hemiface treated with hydroquinone 4%. In the hemiface treated with Skin Whitening Complex 5%, the improvement was total in two patients, and partial in six ($p = 0007$). There were no statistically significant differences between the two treatments ($p = 0223$).

Conclusions: Although the treatment with hydroquinone 4% presents better clinical results, there were no statistically significant differences between the two treatments. Skin Whitening Complex 5% has shown efficient and safe in the treatment of the melasma.

Keywords: melanosis/therapy; hyperpigmentation; hidroquinones.

Artigo Original

Autores:

Andréia Mateus Moreira¹
Bruna Souza Felix Bravo²
Adriana Gutstein da Fonseca Amorim³
Ronir Raggio Luiz⁴
Maria Cláudia Almeida Issa⁵

¹ Coordenadora do Departamento de Cosmiatria da SBD e mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Preceptora do Ambulatório de Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Aluna de pós-graduação em dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

⁴ Professor de bioestatística do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ PhD em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ) e professora adjunta de dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa
Praia de Icarai, 139/ 702 - Icarai
24230-001 – Niterói - RJ

Recebido em: 10/01/2010

Aprovado em: 20/02/2010

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Conflito de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

INTRODUÇÃO

Melasma é condição clínica comum, adquirida, caracterizada por hiperpigmentação macular progressiva e simétrica, localizada em áreas fotoexpostas, de coloração variável, do castanho-claro ao cinza. Mais comumente envolve proeminências malares, fronte, lábio superior, região nasal, queixo, pescoço, colo e antebraços. As lesões geralmente são bem demarcadas e simétricas. Cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino,¹ mas a doença também pode acometer homens com antecedentes familiares ou fotoexposição intensa.² Não se conhece sua real prevalência, porém é mais frequente em países ensolarados. Pode afetar qualquer raça ou fototipo, sendo, entretanto, mais comum em asiáticos, hispânicos e nos pacientes com fototipos IV a VI de Fitzpatrick.^{3,4} Apesar de sua etiopatogenia não ser inteiramente conhecida, múltiplos fatores estão envolvidos, especialmente a influência hormonal associada a gravidez, contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, radiação ultravioleta A e B, predisposição genética, drogas fototóxicas, anticonvulsivantes e disfunção tireoidiana.⁵⁻⁷ O melasma é classificado clinicamente em centrofacial, forma mais comum de apresentação, malar e mandibular. Histologicamente, é classificado quanto à localização do pigmento, podendo ser epidérmico, dérmico ou misto.⁸

O tratamento do melasma, tópico ou oral, permanece um desafio por ser condição refratária e recorrente. O objetivo do tratamento é reduzir a síntese de melanina, inibir a formação de melanossomas e promover sua degradação. Independentemente do despigmentante utilizado, a fotoproteção de amplo espectro é essencial para prevenir a formação de nova melanina e para diminuir a oxidação da melanina pré-formada. Entre as opções de tratamento tópico, a hidroquinona ainda é considerada o tratamento mais eficaz. Entre seus efeitos adversos estão a dermatite de contato alérgica ou irritante, a hipopigmentação “em confete”, a hiperpigmentação pós-inflamatória, a descoloração ungueal, as telangiectasias, a atrofia epidérmica e a ocronose.⁹⁻¹¹ Seu uso na gravidez não está indicado, pertencendo à categoria C de risco pela regulamentação americana – Food and Drug Administration (FDA). Outros tópicos são descritos na literatura, como a vitamina C, que promove a conversão da melanina em leucomelanina, usada nos casos mais leves de melasma; o ácido azelaico, ácido dicarboxílico que inibe competitivamente a tirosinase e interfere diretamente com a biossíntese de melanina, não afetando melanócitos normais; os *peelings* químicos (solução de Jessner, ácido salicílico, ácido glicólico, ATA)¹² e o arbutin, que diminui a síntese de melanina por inibição da atividade da tirosinase.¹³ Skin Whitening Complex (SWC) é complexo despigmentante que contém extrato de uva-ursina, que compete com a enzima tirosinase; *Aspergillus* biofermentado, que quebra o cobre iônico, essencial para a atividade da enzima tirosinase; extrato de *grapefruit*, rico em ácido cítrico e málico, com ação esfoliante; e extrato de arroz, rico em oligossacarídeos, com função hidratante. O SWC é liberado para uso em concentrações de 2 a 5%.¹⁴

A hidroquinona é o padrão ouro no tratamento do melasma, mas não pode ser utilizada por tempo indiscriminado. Portanto, faz-se necessário conhecer a eficácia de outros produtos despigmentantes. Através deste estudo, foi possível avaliar a

eficácia e segurança do SWC e compará-lo com os efeitos da hidroquinona no tratamento do melasma facial.

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, comparativo e duplo-cego sobre as modificações clínicas induzidas pelo SWC 5% e a hidroquinona 4% no tratamento do melasma em pacientes do sexo feminino. Nesse protocolo foram observadas as recomendações éticas da declaração de Helsinki de 2000.

Pacientes

Foram selecionadas pacientes no período de março a julho de 2005, com queixa clínica de melasma, acompanhadas no ambulatório de Dermatologia Corretiva da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Instituto de Dermatologia professor Rubem David Azulay). Os critérios de inclusão foram: sexo feminino, idade entre 25 e 50 anos, fototipo III a VI de Fitzpatrick, com presença de melasma clinicamente evidente, sem tratamento prévio por no mínimo seis meses. Os critérios de exclusão foram: uso de contraceptivos, presença de doenças endócrinas, alergia à hidroquinona, gravidez e lactação.

Métodos

Uma ficha individual, para anotações das consultas realizadas, foi preenchida com as informações das pacientes e com as avaliações feitas pelo médico pesquisador quanto aos efeitos clínicos e possíveis efeitos colaterais. Durante o estudo, as pacientes não fizeram uso de qualquer medicamento tópico e foram orientadas a usar protetor solar com FPS 60 em veículo cremoso. As pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido após explicação detalhada sobre o estudo e foram acompanhadas no Ambulatório de Dermatologia Corretiva da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro a cada 15 dias durante três meses. O exame dermatológico foi realizado pelo médico pesquisador, e o registro fotográfico por fotógrafo profissional (Fujy S2 10.2 megapixels), em estúdio fotográfico, reproduzindo-se sempre as mesmas condições de distância e iluminação. Os critérios de avaliação foram clínico e fotográfico (fotos digitais padronizadas com e sem ultravioleta), utilizando-se a diminuição da intensidade da cor da lesão como parâmetro de melhora. O grau de melhora da cor foi baseado na escala utilizada por Torok e colaboradores,¹⁵ aplicada separadamente nas duas hemifaces. Essa escala considera: 0- lesão de melasma com pigmentação equivalente à pele vizinha normal ou com mínimo de hiperpigmentação residual; 1- discreta pigmentação (lesão de melasma levemente mais escura do que a pele vizinha normal); 2- moderada pigmentação (lesão de melasma moderadamente mais escura do que a pele vizinha normal); 3- intensa pigmentação (lesão de melasma marcadamente mais escura do que a pele vizinha normal) (Quadro 1). Não seguimos a escala de avaliação do Masi (Melasma Area Score Index), que faz a avaliação clínica da intensidade do melasma em toda a face, pois neste estudo foi feita a avaliação da face de forma segmentar, em duas hemifaces.

O grau de melhora global, avaliado pelo investigador no período prévio e após três meses de tratamento, foi aplicado separadamente nas duas hemifaces e obedeceu à escala utilizada por Torok e colaboradores,¹⁵ que classifica em: 0- melhora completa, sem evidências de hiperpigmentação; 1- melhora parcial, pequena evidência de hiperpigmentação; 2- sem melhora, hiperpigmentação significativamente evidente (Quadro 2).

Tratamento

As pacientes receberam dois tubos contendo gel-creme, identificados como “lado direito da face” e “lado esquerdo da face”, ambos manipulados pela Dermatus Cosmética Médica Ltda (RJ-Brasil). Só o farmacêutico responsável conhecia o conteúdo de cada tubo. As pacientes foram orientadas a aplicar os produtos específicos em cada hemiface duas vezes ao dia (manhã e noite) e usar fotoproteção FPS 60 em creme, durante três meses. Não foi permitido o uso de nenhum outro produto tóxico ou oral durante todo o estudo.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais como eritema e descamação foram avaliados pelo médico observador. A escala utilizada foi a de valor numérico de zero a 10 e definida em leve (1 a 3), moderada (4 a 6) e intensa (superior a 7).

Quadro 1 - Escala de Avaliação Clínica

Quadro 1 - Escala de Avaliação Clínica	
	Tipo de lesão
Grau de acometimento	
0	Mínima pigmentação ou pigmentação equivalente à da pele vizinha
1	Discreta pigmentação
2	Moderada pigmentação
3	Intensa pigmentação (lesão muito mais escura do que a pele vizinha)

Quadro 2 - Escala de Melhora Clínica

Quadro 2 - Escala de Melhora Clínica	
	Descrição da lesão
Grau de melhora	
0	Melhora
0	Sem evidência de hiperpigmentação
1 (melhora parcial)	Pequena evidência de hiperpigmentação
2 (sem melhora)	Hiperpigmentação evidente

Análise estatística

Os testes estatísticos utilizados foram os de Wilcoxon e de X² de Mc Nemar, de acordo com a escala de mensuração das variáveis. O nível de significância estatística foi estabelecido como $p < 0,05$. O programa utilizado para a análise dos dados foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences – versão 13.0).

RESULTADOS

Treze pacientes, com idade entre 29 e 46 anos, fototipos III a VI completaram o estudo; 10 delas apresentaram melhora clínica global do melasma (Figuras 1 A e 1 B). Na hemiface direita, tratada com hidroquinona a 4%, a melhora foi total em quatro pacientes (Figuras 2 A e 2 B), incluindo paciente com fototipo V, e parcial em outras seis (Figura 3) ($p = 0,004$). Na hemiface esquerda, tratada com SWC 5%, a melhora foi total em duas



Figuras 1: A e B - Melhora clínica global do melasma em ambas as hemifaces após três meses de tratamento



Figuras 2 A e 2 B - Melhora clínica total da hemiface direita, tratada com hidroquinona a 4%



Figuras 3 A e 3 B: Melhora clínica parcial da hemiface direita tratada com hidroquinona a 4%



Figuras 4 A e 4 B - Melhora clínica parcial da hemiface esquerda tratada SWC a 5%



Figuras: 5 A e 5B - Melhora clínica parcial da hemiface esquerda tratada com SWC 5%

pacientes e parcial em outras seis (Figuras 4 A e 4 B e 5 A e 5 B) ($p = 0,007$) (Tabela 1). A melhora também pode ser observada pela fotografia através de luz ultravioleta (Figura 6). Apenas três pacientes não apresentaram nenhum grau de melhora em ambas as hemifaces. Duas pacientes apresentaram melhora isolada no lado tratado com hidroquinona. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos ($p = 0,223$) (Tabela 2).

Não se observaram efeitos colaterais na hemiface tratada com SWC, porém duas pacientes apresentaram eritema e descamação leves no lado tratado com hidroquinona, o que não impediu a continuidade do tratamento proposto.

Tabela 1 - Índice de melhora clínica do melasma após tratamento com hidroquinona e com SWC

Lado/ tratamento	Pigmentação pós-tratamento	Total (%)		Pigmentação pré-tratamento			Índice de melhora*	P-valor**
				1=Discreta	2=Moderada	3=Intensa		
Direito/ hidroquinona	0 Mínima	4	(30,8)	0	3	1	54,5%	0,004
	1 Discreta	5	(38,5)	0	2	3		
	2 Moderada	2	(15,4)	0	1	1		
	3 Intensa	2	(15,4)	0	0	2		
	Total (%)	13	(100)	0	6 (46,2)	7 (53,8)		
Esquerdo/ SWC 5%	0 Mínima	2	(15,4)	2	0	0	27,3%	0,007
	1 Discreta	4	(30,8)	0	3	1		
	2 Moderada	4	(30,8)	0	2	2		
	3 Intensa	3	(23,1)	0	0	3		
	Total (%)	13	(100)	2 (15,4)	5 (38,5)	6 (46,2)		

*Índice de melhora definido como a razão entre o número de graus melhorados (região hachurada) em relação ao momento pré-tratamento e o total de graus possíveis de melhora.

** P- valor pelo teste de Wilcoxon.

Tabela 2 - Resultado comparativo de melhora clínica do melasma após uso de hidroquinona e SWC

Resultado do lado direito – hidroquinona a 4%	Total (%)	Resultado do lado esquerdo – SWC 5%			P-valor*
		Melhora total	Melhora parcial	Sem melhora	
Melhora total	4	(30,8)	1	3	0 0,223
Melhora parcial	6	(46,2)	1	3	2
Sem melhora	3	(23,1)	0	0	3
Total (%)	13	(100)	2 (15,4)	6 (46,2)	5 (38,5)

*P- valor pelo teste χ^2 de McNemar-Bowker

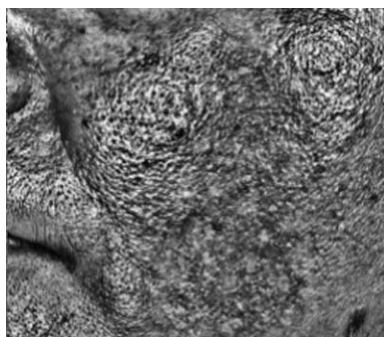
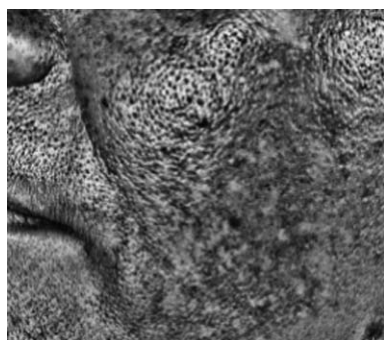


Figura 6 - Melhora clínica parcial da hemiface esquerda, tratada com SWC a 5%, observada pela luz ultravioleta

A percepção, pelas pacientes, dos efeitos clínicos e colaterais dos tratamentos foi concordante com a análise de observação clínica dos médicos pesquisadores.

DISCUSSÃO

Vários agentes despigmentantes são descritos na literatura para o tratamento do melasma, havendo poucas publicações a respeito do SWC – complexo despigmentante que apresenta vantagens, como sua estabilidade na formulação, o fato de não ser irritante e poder ser usado em mulheres grávidas. Um estudo controlado randomizado, duplo-cego¹⁶ foi realizado em 2003, com 30 mulheres divididas em dois grupos. O Grupo 1 recebeu hidroquinona 4% em um lado da face e placebo no outro, enquanto o Grupo 2 recebeu SWC 5% em uma hemiface e placebo na outra. Após três meses houve melhora global de 72% da hemiface tratada em relação ao placebo. O Grupo 1 apresentou melhora de 76,9% com 25% de efeitos adversos leves, e o Grupo 2 apresentou melhora de 66,7% sem efeitos adversos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,673$).

Neste estudo as duas substâncias foram usadas na mesma

paciente, não sendo utilizado placebo. O lado tratado com hidroquinona também apresentou melhor resultado global comparado ao lado tratado com SWC. Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. Também não foram percebidos efeitos colaterais com o SWC. Os resultados obtidos foram semelhantes aos descritos na literatura.

CONCLUSÃO

Por ser tratamento de longa duração, é preciso muitas vezes, ao tratar o melasma, fazer alternância de substâncias despigmentantes. Apesar de vários despigmentantes estarem

disponíveis no mercado, poucos estudos sobre eficácia e segurança são descritos. Os resultados aqui divulgados mostram que, apesar de o tratamento com hidroquinona apresentar melhor resultado clínico, não houve, com base no tamanho da amostra estudada, diferença estatisticamente significativa entre os dois procedimentos. Dessa forma, o SWC pode ser considerado terapia alternativa, principalmente para casos que apresentem contraindicação ao uso de hidroquinona e para gestantes. O SWC pode ser incluído no arsenal terapêutico do melasma para uso isolado ou combinado a outras substâncias tópicas ou orais. ●

REFERÊNCIAS

- Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Singapore Med J.* 1999; 40(7):455-8.
- Vasquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol.* 1988; 27(1):25-7.
- Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Cutis.* 2003; 71(1): 271-5.
- Halder RM, Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(6 Suppl):S143-8.
- Moscher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne J-P et al. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol 1, 1999:945-1017.
- Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cut Med Surg.* 2002;6(3):236-40.
- Grimes PE. Melasma: Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1453-7.
- Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in Patients with Melasma. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27 (2):96-101.
- Victor FC, Gelber F, Rao B. Melasma: A Review. *J Cutan Med Surg.* 2004; 8: 97-192.
- Stratigos AJ, Katsambas AD. Optimal Management of Recalcitrant Disorders of Hyperpigmentation in Dark-Skinned Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(3): 161-8.
- Morgan JE, Gilchrist B, Goldway R. Skin Pigmentation. *Plastic Reconstr Surg.* 1975; 56(6):617.
- Katasambas A, Antoniou CH. Melasma. Classification and treatment. *J Eur J Acad Dermatol Venereol.* 1995; 4:217-23.
- Lim YJ, Lee EH, Kang TH, Ha SK, Oh MS, Kim SM, et al. Inhibitory effects of arbutin on melanin biosynthesis of alpha melanocyte stimulating hormone-induced hyperpigmentation in cultured brownish guinea pig skin tissues. *Arch Pharm Res.* 2009; 32 (3):367-73.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Moraes e Silva FA. Tratamento do Melasma: revisão sistemática. 2009; *Surg Cosmet Dermatol.* 2009; 1(2):87-94.
- Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen EI. Hydroquinone 4%, Tretinoin 0,05%, Fluocinolone acetonide 0,01%: A safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis.* 2005; 75 (1): 57-62.
- Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003; 42(2): 153-6.