

Avaliação da eficácia do licopeno, beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* no tratamento de manutenção do melasma durante o verão: um estudo comparativo

Efficacy evaluation of lycopene, beta-carotene and Lactobacillus johnsonii in the maintenance treatment of melasma during the summer: a comparative study

RESUMO

Introdução: O melasma, hipermelanose adquirida bastante freqüente, pode ser tratado com medicamentos tópicos, porém, alguns estudos têm demonstrado que os antioxidantes orais poderiam diminuir os efeitos deletérios da radiação ultravioleta sobre a pele.

Objetivo: Avaliar o resultado da evolução do melasma com o emprego de antioxidantes orais e fotoprotetor anti-UVA/UVB durante os meses do verão no Rio de Janeiro - (RJ), Brasil – época em que a doença recidiva com mais freqüência.

Métodos: Foi realizado um estudo com 68 pacientes com melasma que concordaram em substituir o tratamento anterior pelo proposto. Foram divididas em 2 grupos aleatoriamente: o grupo A fez uso de 1 cápsula/ dia do nutricaoconcentrado, além do fotoprotetor 3/ 3 horas; o grupo B fez uso apenas do fotoprotetor. Foram fotografadas e avaliadas com base da Escala de Hiperpigmentação de Taylor e no MASI, e os dados submetidos à análise estatística.

Resultados: O estudo teve início em dezembro/ 2010 e término em março/ 2011. O grupo A apresentou redução de 8,5% do melasma pela escala de Taylor e de 19,5% pelo MASI ($p < 0,001$). No grupo B, houve piora do melasma em relação à Escala de Taylor e melhora de 4,6% pelo MASI.

Conclusões: O uso de um nutricaoconcentrado contendo beta-caroteno, licopeno e *Lactobacillus johnsonii* associado à FPS 60 foi eficaz como tratamento do melasma durante o verão, com significância estatística em relação à redução do Índice de Gravidade e Área do Melasma.

Palavras-chave: melanose; carotenóides; lactobacillus; protocolos clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Melasma, a very frequent acquired hypermelanosis can be treated topically, however some studies have shown that oral antioxidants could reduce the deleterious effects of ultraviolet radiation on the skin.

Objective: To evaluate the effects of oral antioxidants and UVA/UVB sunscreen on the development of melasma during the summer months in Rio de Janeiro (RJ), Brazil – a period when the condition recurs more frequently.

Methods: Patients ($n = 68$) with melasma were randomized to receive one capsule/day of the nutri-concentrate (containing lycopene, beta-carotene and *Lactobacillus johnsonii*) and apply sunscreen every 3 hours (Group A) or sunscreen only (Group B). The patients were photographed and evaluated according to the Taylor Hyperpigmentation Scale and the Melasma Area Severity Index.

Results: The study was conducted from December 2010 to March 2011. Group A presented reductions in melasma of 8.5% on the Taylor scale and 19.5% on the Melasma Area Severity Index ($p < 0.001$). In Group B, the melasma worsened on the Taylor scale and improved 4.6% on the Index.

Conclusions: The use of a nutri-concentrate containing beta-carotene, lycopene and *Lactobacillus johnsonii* combined with an SPF 60 sunscreen was an effective treatment for melasma during the summer. The treatment had a statistically significant reduction according to the Melasma Area Severity Index.

Keywords: melanosis; carotenoids; lactobacillus; clinical protocols.

Artigo Original

Autores:

Fabiana Braga França Wanick¹
Beatrix Sabóia Zink²
Raquel Ferreira Lopes³

- ¹ Preceptora da residência médica e coordenadora do ambulatório de cosmiaatria do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- ² Dermatologista e preceptora da residência médica em dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- ³ Residente em Dermatologia no Hospital Federal de Bonsucesso do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Fabiana Braga França Wanick
Rua Cel. Moreira Cesar, 229/ 1505,
Icaraí - Niterói
24230-051 – Rio de Janeiro - RJ

Data de recebimento: 08/11/2011

Data de aprovação: 10/12/2011

Trabalho realizado no ambulatório de cosmiaatria da clínica de dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso

Suporte Financeiro: Medicções fornecidas pelas empresas La Roche Posay (Brasil) e INNOÉV (França).

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

O melasma é uma hipermelanose adquirida, mais comum em mulheres e caracterizada por máculas acastanhadas localizadas principalmente na face. Sua etiopatogenia é multifatorial e pode sofrer influência de predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapia hormonal e drogas fototóxicas.¹ Pode ser classificado de acordo com a região acometida ou com a profundidade da deposição da melanina.

A classificação do melasma pode ser feita com base na sua topografia, e pode ser extra-facial e facial, podendo ainda ser subdividido nesse último em centro-facial, malar e mandibular. Desses, o subtipo mais freqüente é o centrofacial, que corresponde à disposição das máculas nas regiões malares, nasal, suprabial, mentoniana e frontal.^{1,2}

Para avaliar a localização do pigmento, a pele afetada pelo melasma pode ser analisada através do exame histopatológico, da lâmpada de Wood e da dermatoscopia.³ Com a histopatologia, podemos observar a distribuição do pigmento melânico nas seguintes regiões: basal e/ ou suprabasal (melasma epidérmico); epiderme e derme superficial ou média, no interior de melanófagos (melasma dérmico). Com a lâmpada de Wood, o melasma pode ser percebido de maneira mais evidente (melasma epidérmico) menos evidente (melasma dérmico) ou de maneira irregular (melasma misto). Na dermatoscopia, o melasma epidérmico se caracteriza por ter coloração acastanhada e rede pigmentar regular, o melasma dérmico por ter coloração cinza azulada e rede irregular, e o melasma misto por ambas as características.³

O melasma pode ser tratado com medicamentos tópicos à base de ácidos, clareadores, corticóides e fotoprotetores, além de mudanças nos hábitos da paciente em relação à exposição solar. A combinação mais estudada e que apresenta os melhores resultados, consiste da associação de ácido retinóico, hidroquinona e corticóides.⁴ Entretanto, nem todos os pacientes respondem satisfatoriamente e mesmo aqueles que melhoram podem ter recidiva do quadro, principalmente nos momentos em que a intensidade da radiação ultravioleta é maior, como no verão.

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que o uso de antioxidantes orais poderia diminuir os efeitos deletérios da radiação ultravioleta sobre a pele.⁵ Diferentes substâncias com ação antioxidante têm proporcionado esse resultado e um nutri-concentrado composto de licopeno, *Lactobacillus johnsonii* e beta-caroteno também têm sido empregado com essa finalidade.⁶ Diante da nítida correlação entre a radiação solar e a piora do melasma, acreditamos que o emprego de um nutri-concentrado com essa composição poderia auxiliar na estabilidade da doença durante o período em que quantidade de radiação ultravioleta é maior, principalmente no verão de cidades como o Rio de Janeiro.

O objetivo deste estudo é avaliar o resultado da evolução do melasma com o emprego de antioxidantes orais e fotoprotetor anti-UVA/ UVB durante os meses do verão no Rio de Janeiro, época em que os níveis de radiação ultravioleta são os maiores.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, controlado, no qual foram incluídas 68 pacientes com melasma que faziam acompanhamento e tratamento no Ambulatório de Cosmiatria da Clínica de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro (RJ). Todas as pacientes concordaram em substituir o tratamento anterior pelo novo tratamento proposto e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes de serem incluídas no estudo. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do referido hospital, com o número 53/ 10.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para participação no estudo: mulheres com idade entre 30 e 60 anos, fototipo III, IV ou V segundo a escala de Fitzpatrick, apresentando melasma na face e em tratamento pelo período mínimo de 3 meses; pacientes que concordaram em substituir o tratamento que vinham fazendo pelo novo proposto no estudo; pacientes que concordaram em tomar as cápsulas do nutri-concentrado conforme a orientação médica; pacientes que concordaram em evitar o excesso de sol e que estavam de acordo em usar o bloqueador solar fornecido e com a forma de uso indicada para este estudo; pacientes que concordaram em atender as visitas de controle; pacientes que não tivessem alergia ou intolerância conhecida as substâncias dos medicamentos propostos nesse estudo. Como critérios de exclusão, consideramos o seguinte: pacientes que não desejavam ou não pudessem usar fotoprotetor durante o estudo; pacientes que não pudessem atender às visitas de controle; gestantes ou lactantes.

O nutri-concentrado utilizado nesse estudo foi o Innéov Solar[®], fornecido pela empresa Innéov (INNÉOV, França). O fotoprotetor utilizado pelas pacientes foi o Anthelios 60 creme[®] fornecido pela empresa La Roche Posay (La Roche Posay, Brasil).

As pacientes foram divididas em 2 grupos aleatoriamente, tendo cada um deles 34 casos. As pacientes do grupo A fizeram uso de 1 cápsula/ dia do nutri-concentrado, além da aplicação de fotoprotetor de 3/3 horas. As pacientes do grupo B foram fizeram uso apenas do mesmo fotoprotetor e receberam as mesmas orientações em relação à aplicação de 3/3 horas. As pacientes foram fotografadas e responderam um questionário na primeira consulta (D0) e a cada 4 semanas até o final do estudo (D4, D8 e D12). A gravidade do melasma foi avaliada através da Escala de Hiperpigmentação de Taylor⁷ (Figura 1) durante cada uma das consultas pelo pesquisador. Também foi calculado o Índice de Gravidade e Área do Melasma (MASI) 8 através das fotografias realizadas em cada uma das consultas por dois pesquisadores que desconheciam a divisão entre os grupos (análise cega). Todos os dados obtidos foram submetidos à análise estatística.

O valor do MASI pode ser calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{MASI} = 0,3 A (\text{DF} + \text{HF}) + 0,3 A (\text{DMD} + \text{HMD}) + 0,3 A (\text{DME} + \text{HME}) + 0,1 (\text{DM} + \text{HM}),$$

onde "A" corresponde a área, "D" ao grau de escurecimento, "H" a homogeneidade do melasma, "F" a frente, "MD" a malar direito, "ME" a malar



Figura 1 - Escala de Hiperpigmentação de Taylor.

esquerdo e "M" a mento. O quadro 1 logo abaixo demonstra como o grau de cada uma dessas características deve ser determinado para que o MASI seja calculado.

Para a análise estatística, foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem) e gráficos (de linha e de barras). A comparação entre os grupos para o MASI foi realizada por um modelo de ANOVA para medidas repetidas. Os tempos foram comparados, para cada grupo, através de modelos de ANOVA seguidos do teste de comparações múltiplas de Tukey. A comparação entre os grupos para a Escala Hiperpigmentação de Taylor foi realizada, para cada semana, através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney devido à violação da normalidade nos dados. Foram utilizadas as diferenças entre os resultados das semanas 4, 8 e 12 em relação à semana 0. Os tempos foram comparados através do teste não-paramétrico de Friedman. O procedimento de Nemenyi foi considerado nas comparações múltiplas pareadas entre as semanas. A normalidade das variáveis foi avaliada com o teste de Shapiro-

Quadro 1: Escala de graduação para o cálculo do MASI.

Grau	Escurecimento	Homogeneidade	Área
0	Ausente	Mínima	Sem acometimento
1	Leve	Leve	< 10%
2	Moderado	Moderado	10 a 29%
3	Intenso	Intenso	30 a 49%
4	Muito intenso	Muito intenso	50 a 69%
5			70 a 89%
6			90 a 100%

Wilk. O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95%. O software estatístico utilizado nas análises foi o XLSTAT 2011.

RESULTADOS

Este estudo teve início em dezembro/ 2010 e término em março/ 2011, com um total de 65 pacientes.

As pacientes foram classificadas por idade e tiveram a seguinte distribuição por grupo: 30 a 40 anos (19% no grupo A e 30% no grupo B); 41 a 50 anos (42% no grupo A e 32% no grupo B); e 51 a 60 anos (39% no grupo A e 38% no grupo B). Em relação ao fototipo, a maioria das pacientes foi classificada como III (55% no grupo A e 50% no grupo B) e IV (45% no grupo A e 41% no grupo B). Quase todas as pacientes apresentavam melasma por um período superior a 2 anos (97% em ambos os grupos) e já tinham realizado algum tipo de tratamento (100% delas). Na opinião das pacientes, o tratamento proposto no estudo obteve melhora do melasma em 61% das pacientes do grupo A e em 53% das do grupo B. Além da melhora do melasma, as pacientes perceberam melhora de outras características da pele, como: resistência ao sol (52% das pacientes do grupo A); luminosidade (26% no grupo A e 50% no grupo B); e firmeza (9% no grupo A e 11% no grupo B) (Gráfico 1). O grupo A apresentou redução de 8,5% do melasma pela escala de Hiperpigmentação de Taylor e de 19,5% pelo MASI, este último com significância estatística (Gráfico 2). No grupo B, houve piora do melasma em relação à Escala de Taylor e melhora de 4,6% pelo MASI (Gráfico 3).

As 3 pacientes do grupo A que foram descontinuadas do estudo, o fizeram por motivo de viagem de férias durante o período do estudo. Entre as 31 pacientes do grupo A que concluíram o estudo, uma referiu ter sentido náusea e outra referiu episódios de diarreia, esporádicos em ambos os casos. No grupo B, uma paciente apresentou acne comedoniana pelo uso do fotoprotetor em creme.

Nas figuras 2 a 4, demonstramos a evolução clínica de 3 casos do grupo A que obtiveram melhora do melasma durante o período do estudo.

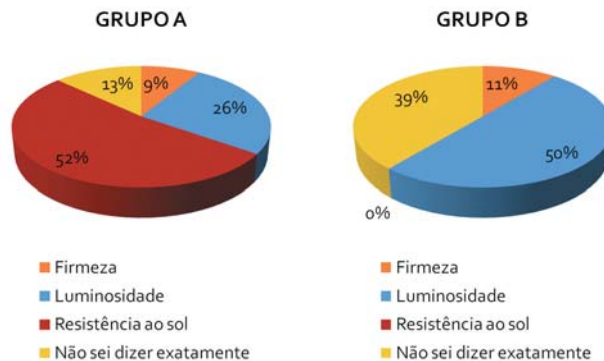


Gráfico 1 - opinião das pacientes

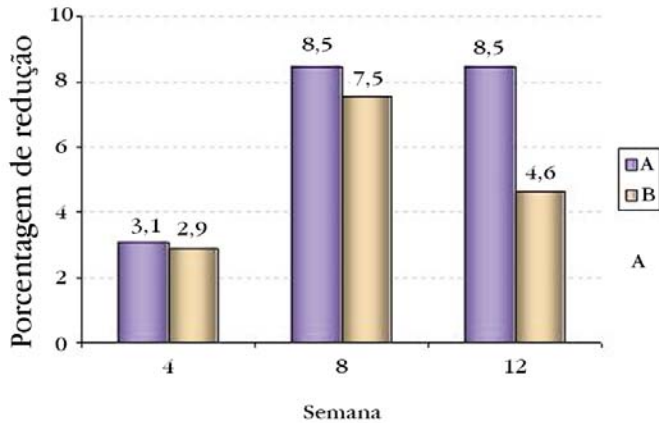


Gráfico 2 - Porcentagem de redução média do melasma, baseado na Escala de Hiperpigmentação de Taylor; em relação à semana zero por grupo.

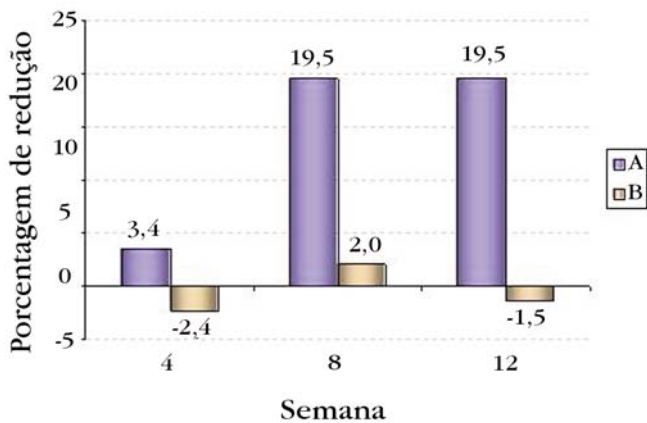


Gráfico 3 - Porcentagem de redução média do melasma, baseado no MASI, em relação à semana zero por grupo.

DISCUSSÃO

O melasma é uma dermatose muito freqüente e estigmatizante. Apesar de ser amplamente estudada, haja vista o grande número de publicações sobre o assunto nos últimos anos, a sua etiopatogenia exata ainda não está completamente definida, assim como também não existe um tratamento eficiente no seu controle e cura.⁴ Mesmo naqueles casos que apresentam bons resultados clínicos com a terapêutica instituída, a recidiva é freqüente. Recentemente, têm sido propostos tratamentos com antioxidantes orais, que diminuiriam os efeitos deletérios da radiação ultravioleta sobre a pele.^{5,9} Várias substâncias têm demonstrado esse tipo de resultado e um nutricao composto de licopeno, o probiótico *Lactobacillus johnsonii* e β -caroteno tem sido empregado com essa finalidade.¹⁰

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do seu hospedeiro. As espécies de bactérias do ácido láctico, incluindo lactobacilos e bifidobactérias fazem



Figura 2 - A. Paciente 1 do grupo A, no início do estudo (D0).
B. Paciente 1 do grupo A, no final do estudo (D12).



Figura 3 - A. Paciente 2 do grupo A, antes do início do estudo (D0).
B. Paciente 2 do grupo A, no final do estudo (D12).

parte da microbiota intestinal humana natural e sabe-se que a microbiota intestinal endógena desempenha um papel crucial na maturação imune, na integridade intestinal e na defesa do organismo contra patógenos.^{6,9} Já existem trabalhos demonstrando que alguns probióticos possuem a capacidade de modular o sistema imunológico a nível local e sistêmico, influenciando nos mecanismos de defesa imunológica e/ ou auxiliando no controle de doenças imunológicas, como inflamações intestinais ou alergias.⁹ Nesse mesmo trabalho, os autores demonstraram que o *Lactobacillus johnsonii* é capaz de diminuir a depleção de células de Langerhans induzida por radiação UV na epiderme de camundongos.⁹

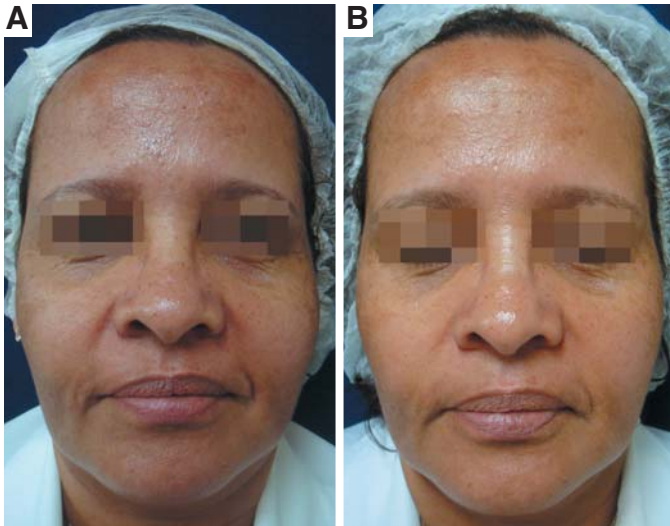


Figura 4 - A. Paciente 3 do grupo A, no início do estudo (D0).
B. Paciente 3 do grupo A, no final do estudo (D12).

Bouilly-Gauthier et al relatam a redução dos danos à pele e do fotoenvelhecimento causados pela exposição UV com suplementação nutricional com probióticos e carotenos.¹⁰

Em seu artigo sobre suplementação nutricional Stahl et al discorrem sobre a fotoproteção proporcionada pela ingestão de beta-carotenos após a avaliação da resposta cutânea a exposição solar em um grupo de pacientes que fizeram a ingestão de beta-caroteno, licopeno e luteína por 12 semanas. Eles analisaram o grau de eritema após exposição solar em 6 e 12 semanas, durante o uso dos carotenóides e comprovaram que houve redução do eritema induzido por radiação solar no período do estudo.¹¹

Em nosso estudo, devido a alta incidência de radiação ultravioleta na cidade do Rio de Janeiro, procuramos evidenciar se haveria proteção solar adjuvante aos filtros de uso tópico com o uso do nutricao concentrado composto por licopeno, beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* para as pacientes em tratamento de manutenção do melasma. Estas pacientes usualmente apresentam piora do quadro nos meses do ano com maior intensidade de radiação solar. Conforme citado anteriormente, observamos que as pacientes que fizeram uso do suplemento apresentaram-se, na maioria dos casos, com melhora ou estabilidade clínica do melasma no período do estudo.

Nossa conclusão, portanto, é de que o uso de beta-caroteno, licopeno e *Lactobacillus johnsonii* mostrou-se eficaz como tratamento auxiliar na manutenção das pacientes com melasma durante os meses do verão. ●

REFERÊNCIAS

1. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin.* 2000; 18(1): 91-9.
2. Gupta A, Gover M, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6): 1048-65.
3. Tamler C, Fonseca RMR, Pereira FBC, Barcauí CB. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;1(3):115-9.
4. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7(7):CD003583.
5. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol.* 2009;48(8):896-901.
6. Guéniche A, Philippe D, Bastien P, Blum S, Buyukpamukcu E, Castiel-Higounenc. Probiotics for photoprotection. *Dermato-endocrinol.* 2009;1(5):275-9.
7. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 suppl 2): S282-90.
8. Pandya AG, Hyman 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.
9. Pequet-Navarro J, Dezutter-Dambuyant C, Buetler T, Leclair J, Smola H, Blum S, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria protects human cutaneous immune homeostasis after UV exposure-double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Eur J Dermatol.* 2008;8(5):504-11.
10. Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, Duteil L, Queille-Roussel C, Piccardi N, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):536-43.
11. Stahl W, Sies H. Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Sep 23. [Epub ahead of print].